

**Die Epidemiologie und die Ätiologie
der Multiplen Sklerose unter Berücksichtigung
der Tropenmedizin**

Engin Tezmen

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554604_0068

Aus dem Institut für Infektions- und Tropenmedizin
der Universität München
Komm. Vorstand: Professor Dr. med. W. Lang

Die Epidemiologie und die Ätiologie der
Multiplen Sklerose unter Berücksichtigung
der Tropenmedizin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Engin Tezmen

aus

Istanbul

1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Doz. Dr. H. Krampitz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Lang

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 4. 1973



DISSERTATIONS— UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A <u>Vorstellung der Krankheit</u>	1
1. Historisches	1
2. Pathologische Anatomie	2
3. Diagnose und Symptomatik	3
4. Geschlecht und Alter bei Krankheitsbeginn	5
5. Verlauf und Prognose	8
6. Therapie mit Kortikosteroiden und Immunosuppressiva	9
B <u>Epidemiologie der Multiplen Sklerose</u>	13
1. Europa	15
2. Mittlerer Osten	17
3. Afrika	20
4. Asien	22
5. Australien	24
6. Nord- und Südamerika	26
C <u>Ätiologie und Diskussion</u>	29
1. MS-reiche und MS-arme Gebiete der Welt	29
2. MS und Rasse	31
3. Familiäre und konjugale MS	33
4. Das Immigrationsproblem bei der MS	36
a) Immigration in ein MS-armes Gebiet	36
b) Immigration in ein MS-reiches Gebiet	38
5. Inkubationszeit der MS	39
6. Umweltfaktoren bei der Ätiologie der MS	40
7. Infektionstheorie der MS	43
D <u>Zusammenfassung</u>	48
<u>Literatur</u>	50

A Vorstellung der Krankheit

1. Historisches

Die Multiple Sklerose (im folgenden MS) ist die häufigste organische Erkrankung des Nervensystems in unseren Breitengraden (PETTE 1963).

Sie wurde erst 1831 von CARSWELL und 1835 von CRUVEILHIER als eine pathologisch-anatomische Einheit erkannt. Die erste klinische Beschreibung der Krankheit stammt von FRERICH aus dem Jahre 1849. 1856 veröffentlichte VALENTINER, ein Schüler Frerichs, ein Sammelwerk über die bisher bekanntgewordenen 15 MS-Fälle. Er versuchte, die Klinik der Krankheit zu beschreiben, und erkannte ihre Neigung zu Exazerbationen und Remissionen. Die wichtigsten klinischen Beschreibungen der MS verdanken wir CHARCOT (1868) und seiner Schule. Er stellte die nach ihm 'Charcot'sche Trias' genannten Symptome auf: Intentionstremor, Nystagmus und skandierende Sprache.

Inzwischen ist mehr als ein Jahrhundert vergangen, seit die MS zum ersten Male als eine Krankheitseinheit erkannt wurde. Während dieser Zeit versuchten viele Wissenschaftler aus der ganzen Welt, die Ätiologie und Pathogenese der MS zu erklären. Vor allem ihre ungleichmäßige geographische Verteilung war Gegenstand vieler Untersuchungen.

In dieser Arbeit wird u.a. die einzigartige Epidemiologie der MS untersucht werden, um daraus ätiologische Rückschlüsse zu ziehen.

2. Pathologische Anatomie

Das Hauptmerkmal der MS ist die elektive Entmarkung des Nervengewebes: bei weitgehender Erhaltung der Axone und Ganglienzellen werden die Markscheide und die Glia im Bereich der Herde weitgehend zerstört.

Makroskopisch sieht man im Groß- und Kleinhirn und im Rückenmark grauweiße und graurötliche Herde, die sich beim Betasten hart anfühlen. Sie können bis zu mehreren Zentimetern groß sein (meist erbsen- bis bohnergroß) und treten in der Nähe der Hirnkammern bevorzugt auf, insbesondere in dem Ventrikelwinkel zwischen Balken und Nucleus Caudatus. Sie können sich aber auch ohne Rücksicht auf Strukturen im ganzen Zentralnervensystem befinden. Bei chronischen Fällen tritt eine mäßige bis höhergradige Großhirnatropie mit Ventrikelerweiterung und Klaffen der Großhirnrinde in Erscheinung.

Mikroskopisch werden bei der Markscheidenfärbung unscharf begrenzte Aufhellungen gesehen, die wegen der Markscheidenzerstörung entstehen und auf frische Herde hinweisen. Die älteren Herde sehen scharf begrenzt aus.

Im Laufe der Entmarkung kommt es zu einer Proliferation der Mikro- und Oligodendroglia. Die zugrundegehende Markscheide wird von der Makroglia resorbiert. Ein Gliawall umschließt die Herde. Im Sudanpräparat kann man meist im Zentrum der Herde Fettkörnchenzellen sehen. Der Entmarkungsprozeß schreitet von kleinsten venösen Gefäßen aus, folgt aber nicht dem Ausbreitungsgebiet dieser Gefäße. Diese Art der Ausbreitung hat man mit dem Verfließen eines Tintenkleckses auf Löschpapier verglichen.

In frischen Herden sieht man Entzündungserscheinungen mit perivaskulären Ansammlungen von Lymphozyten und Leukozyten. Nach WAKSMANN (1962) tritt die Monozytenvermehrung

bei der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis vor der Entmarkung auf und beteiligt sich nach LAMPERT (1965, 1966) direkt am Entmarkungsprozeß. SLUGA (1969) konnte diese mononuklearen Zellen auch im Entmarkungs-herd der menschlichen MS nachweisen. Dagegen nehmen SEITELBERGER (1963) und PETTE (1966) ein Ödem in kleinsten Venen als Initialsymptom an.

3. Diagnose und Symptomatik

Es gibt bis heute weder eine spezifische Labormethode noch ein klinisches Verfahren, die uns die Diagnose der MS erleichtern könnten. Bei der Vielfalt der Symptome, die im Verlaufe dieser Krankheit auftreten können, ist die Diagnose vor allem bei den Frühfällen ziemlich schwierig. Eine zweifelsfreie Diagnose ist nur durch Autopsie möglich (BAKER 1968). In vielen Fällen kann die Diagnose nur nach langer Beobachtungszeit gestellt werden, die die in Schüben verlaufende Form der Krankheit beweist (RENSCHLER 1967). Dabei ist der schubweise Verlauf nur dann wesentlich, wenn man daraus auf eine disseminierte Herdbildung Rückschlüsse ziehen kann. Vor allem Meningiome, Angiome und Neurinome können die Symptomatik der disseminierten Herdbildung vortäuschen (JANZEN 1966). Zu beachten sind bei der Differentialdiagnose Enzephalitis periaxialis diffusa (Schilder's Krankheit), die Enzephalomyelitis disseminata (spontan, postinfektiös oder postvaxzinal), amyotrophische Lateralsklerose und Neuromyelitis optica (Devic's Krankheit. - KRAUS 1966). Das klinische Bild variiert mit der Zahl und der Ausdehnung der Herde.

Die Erkrankung beginnt in den meisten Fällen spontan. Unter Frühsymptomatik sind motorische Schwierigkeiten an den Extremitäten, Mono- oder Hemiparesen, Schwierigkeiten beim Gehen, retrobulbäre Neuritis, Doppeltsen sowie Vertigo- und Miktionsstörungen zu erwähnen. Meistens treten diese Symptome wieder zurück, bis sie nach einem Intervall an derselben oder an einer anderen Stelle wieder auftreten. Die Charcot'schen Trias (Intentions-tremor, Nystagmus und skandierende Sprache), die erst auftreten, wenn der Hirnstamm mitbetroffen ist, treffen nur für 10 - 15% der Fälle zu (RENSCHLER 1967). In der Endphase leiden die Patienten unter ständig zunehmenden motorischen Störungen, die sie fast unbeweglich machen, an Seh- und Sprachstörungen sowie an Persönlichkeitsveränderungen und psychischen Anomalitäten (KRAUS 1966). Bei vielen Fällen können Sehstörungen jahrelang die einzigen Symptome bleiben. Bei 1/3 der Patienten, die aus unerklärlichen Gründen an retrobulbärer Neuritis erkranken, ist nach 10 bis 15 Jahren die Erkrankung an MS zu erwarten (TAUB 1954, KURLAND 1966, LEIBOWITZ 1966 a, COLLINS 1965).

Tabelle 1

Autor	Zahl der Fälle nur mit rN- Symptomen	Zahl der Fälle, später auch mit anderen MS-Sym- ptomen	Beobach- tungszeit
TAUB 1954	87	28 (32%)	10 - 15 J.
KURLAND 1966	183	24 (13%)	12 - 18 J.
COLLINS 1965	75	26 (36%)	15 J.
LEIBOWITZ 1966	266	37 (14%)	

Die Weiterentwicklung der retrobulbären
Neuritis zur Multiplen Sklerose
(ergänzt nach MC ALPINE et al. 1965)

Dabei liegt die Zahl der jüngeren Patienten mit Sehstörungen, die später an MS erkranken, höher (COLLINS 1965, LEIBOWITZ 1966 a).

Eine Gammaglobulinvermehrung im Liquor cerebrospinalis kommt etwa bei 60 - 80% der Kranken vor (KABAT 1948, 1950; SCHMIDT 1969). Bei etwa 30% der Fälle ist auch mit einer Gesamteiweißhöhung zu rechnen (FREEDMAN 1950). Diese Erhöhung ist bei den Männern öfter anzutreffen als bei den Frauen (SCHULLER 1969). Wegen der Globulinvermehrung liegen die Kolloidkurven stark links, sogar in luitischer Breite, obwohl alle Wassermann-Tests bei der MS stets negativ ausfallen (EWALD 1964). Sehr oft wird auch eine Pleozytose durchschnittlich von 20 - 100 / 3 Zellen beobachtet (PETTE 1966). Da aber eine Erhöhung der Gammaglobuline auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems vorkommen kann, ist sie nur in Verbindung mit anderen Symptomen ein diagnostisches Kriterium (PETTE 1959).

4. Geschlecht und Alter bei Krankheitsbeginn

Die Zahl der Frauen, die an MS erkranken, liegt etwas höher als die der Männer. KURLAND (1954) gibt das Verhältnis weiblich : männlich mit 1,5 : 1 an. ACHESON (1965) kommt auf eine ähnliche Zahl und fand das Verhältnis in 14 Untersuchungen bei 1,4 : 1.

Tabelle 2

Land und Autor	Jahr	Zahl der Fälle	weiblich %	männlich %	Verhältnis m : w
Schweden SÄLLSTRÖM	1942	1365	54,0	46,0	1 : 1,2
Gr.Britann. MC ALPINE	1952	1030	64,2	35,8	1 : 1,7
N.Irland ALLISON	1954	644	56,1	43,9	1 : 1,3
Dänemark HYLLESTED	1956	2731	55,0	45,0	1 : 1,2
N.Schottland SUTHERLAND	1954	121	55,9	44,1	1 : 1,3
Total		5891	57,4	42,6	1 : 1,3

Verteilung der MS auf die beiden Geschlechter in einigen Ländern nach Morbiditätsstatistiken (ergänzt nach GEORGI et al. 1961)

Die Ursache dieser ungleichmäßigen Verteilung der MS auf die beiden Geschlechter ist unklar. Auch das Alter bei Krankheitsbeginn liegt bei den Frauen etwas früher (MC LEAN 1950, CARTER 1950, WAINERDI 1961).

Tabelle 3

	<u>männlich</u>	<u>weiblich</u>
New Orleans	40	34
San Franzisko	39	33
Denver	34	30
Boston	33	29
N. Irland	33	32
Dänemark	31	30
Durchschnittsalter	35	31

Durchschnittsalter bei Ausbruch der Krankheit nach Geschlecht (nach ACHESON 1965)

Es ist zu beachten, daß die weiblichen Patienten erst in der ersten Hälfte ihres geschlechtsreifen Lebens sind. Deswegen wird von einigen Autoren die Schwangerschaft als eine mögliche Ursache diskutiert (MILLAR 1959, SCHAPIRA 1966). LEIBOWITZ (1967 a) beobachtete bei MS-Patientinnen mehr Schwangerschaften ein Jahr vor Ausbruch der Krankheit als bei der Kontrollgruppe.

Eine direkte ätiologische Ursache zwischen der MS und der Schwangerschaft wird abgelehnt. Doch scheint die Möglichkeit einer Exazerbation in den ersten drei Monaten nach der Niederkunft höher zu sein als bei den Patientinnen ohne Schwangerschaft.

Die Schwangerschaft könnte wegen der hormonalen Veränderungen in der Nachgeburtsperiode (LEIBOWITZ 1967 a) oder wegen des Stresses der Geburt (MILLAR 1959) einen auslösenden oder beschleunigenden Einfluß auf die Exazerbation bei der MS ausüben, die aber ohnehin später auftreten würde.

Bei den meisten Patienten liegt der Krankheitsbeginn im Alter zwischen 20 bis 40 Jahren. ACHESON (1965) errechnete das Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn für die nordischen Länder mit 30 bis 37 Jahren. Fälle unter 15 Jahren sind sehr selten. Von 4 000 MS-Kranken waren nur 40 jünger als 15 Jahre (GALL 1958). Obwohl es sogar abgelehnt wird, Fälle über 35 Jahre überhaupt als MS anzuerkennen (BAKER 1968), kommen solche Fälle doch vor: bei einer großen Untersuchung lag der Ausbruch der Krankheit in 8% der Fälle im Alter über 40 Jahren (MÜLLER 1951).

Die Feststellung des Alters bei Krankheitsbeginn ist schwierig. Oft werden die ersten Symptome der Krankheit, falls sie leicht waren, vergessen und der zweite Schub wird erst als Beginn der Krankheit angegeben. Das tat-

sächliche Durchschnittsalter dürfte niedriger liegen (GEORGI 1961).

Das Alter bei Ausbruch der Krankheit kann von den klimatischen Verhältnissen, in denen der Patient lebt, beeinflusst werden. KURLAND (1954) und ALTER (1962 a) beobachteten in subtropischen Ländern ein späteres Alter bei Krankheitsbeginn als in gemäßigten Zonen.

5. Verlauf und Prognose

Exazerbationen und Remissionen, zunehmende Invalidität und vorzeitiger Tod sind die Hauptmerkmale der MS. Man kann bei der Krankheit zwischen zwei Hauptverlaufsformen unterscheiden: der remittierende Verlauf und die chronisch-progressive Form. Etwa 90% der Fälle verlaufen remittierend und etwa 10% der Fälle chronisch-progressiv (MÜLLER 1949, MC ALPINE 1952). Ein neues Rezidiv kommt in den meisten Fällen in den ersten 5 Jahren vor (LEIBOWITZ 1964) und zwar am häufigsten im ersten Jahr (MÜLLER 1949).

Bei monosymptomatischem Krankheitsbeginn ist die Prognose günstiger. Nach LEIBOWITZ (1969 a) sind das Alter bei Ausbruch der Krankheit und der Schweregrad der Invalidität die wichtigsten Faktoren für den Verlauf der Krankheit. Bei den Fällen, die im höheren Alter beginnen, ist die Prognose ungünstiger. LEIBOWITZ (1969 a) vermutet, daß die Resistenz gegenüber der Entmarkung mit zunehmendem Alter fortschreitend verloren geht. Nach Ausbruch der Krankheit hat das wärmere Klima keinen Einfluß mehr auf den klinischen Verlauf der Krankheit. Der klinische Verlauf ist in subtropischen und gemäßigten Zonen ähnlich (LEIBOWITZ 1969 a, ALTER 1962 a, 1964).

Bei der Prognose für Frauen und Männer herrschen Unklarheiten. Während manche Autoren für Männer eine schlechtere Prognose stellen (MC ALPINE 1961, HYLLESTED 1961), wird das von anderen abgelehnt (ALEXANDER 1958, STAZIO 1964).

Es gibt auch eine benigne Form der MS, die etwa 20% der Fälle ausmacht (BONDUELLE 1969): gemeint ist ein Krankheitsverlauf, der ein normales soziales und Berufs- und Gefühlsleben nach längerem Krankheitsverlauf gestattet, wobei dieser Zeitraum mit etwa 15 Jahren anzunehmen ist. FOG (1967) gibt analoge Zahlen an: bei einer Gruppe von 73 Fällen ordnete er 20,6% der Fälle der benignen Form zu.

Am Anfang dieses Jahrhunderts wurde die Lebenserwartung der MS-Kranken durchschnittlich nur mit 10 Jahren angegeben (BRAMWELL 1917). Mit Hilfe verbesserter Therapie-Methoden ist die Lebenserwartung der Patienten jedoch inzwischen ziemlich verlängert worden. Z.Zt. werden in der Literatur dafür 20 bis 25 Jahre angegeben (ALLISON 1950, MC ALPINE 1964, PERCY 1968, KURTZKE 1970).

6. Therapie mit Kortikosteroiden und Immunosuppressiva

Wegen der Hypothese von der allergisch-entzündlichen Ursache der MS wurde in den letzten Jahren diesen Wirkstoffen bei der Therapie der MS große Beachtung geschenkt. Bekanntlich besitzen diese Stoffe antiallergische und entzündungshemmende Eigenschaften.

Von vielen Autoren wird übereinstimmend berichtet, daß die Kortikosteroid-Therapie nur bei der Initialphase oder bei den akuten Schüben der MS erfolgversprechend ist (MILLAR 1967, MÜLLER 1967, ALEXANDER 1966, NEUMAYER

1969, BAUER 1969, ROSE 1968, MAYER 1970). Dabei muß die Neigung der MS zu spontanen Remissionen berücksichtigt werden, um die Wirksamkeit der Kortikosteroid-Therapie zu beweisen.

BAMMER (1963) verglich die Therapieergebnisse von 25 verschiedenen Untersuchergruppen, bei denen die Patienten mit und ohne Kortikosteroide behandelt wurden.

Tabelle 4

Verlaufsform	ACTH- oder Kortikoidbehandlung		
	Gesamtzahl	Gebessert	Spontan-Remission
Insgesamt	855	64,7%	30-48%
In Schüben	430	77,7%	50%
chronisch-progredient	182	34,1%	28%

Behandlungsergebnisse mit ACTH
bzw. mit Kortison (nach BAMMER 1963)

Auch MAYER (1970) behandelte 60 Patienten (Gruppe A) mit Placebo und 199 Patienten (Gruppe B) mit Kortikosteroiden.

Tabelle 5

	Gruppe A Placebo- Behandlung	Gruppe B Steroid- Behandlung
Unverändert	22%	20%
geringe Besserung	18%	34%
deutliche Besserung	55%	44%
Verschlechterung	5%	2%

Vergleichsergebnisse bei Kortikosteroid- und Placebothherapie
(nach MAYER 1970)

Die Ergebnisse in beiden Tabellen zeigen deutlich, daß die Kortikosteroide keine große therapeutische Wirksamkeit für den Verlauf der MS zeigen. Die Zahl der Besserungen ist nicht signifikant höher als die Quote der spontanen Remission. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch Wissenschaftler an 10 amerikanischen Universitäten, die 3 Jahre lang ACTH im Doppelblindversuch bei MS testeten. Nach 4-wöchiger Injektionsbehandlung zeigten 82% der mit ACTH, aber auch 69% der mit Placebo behandelten Patienten deutliche Besserungen, so daß der ACTH nur noch ein statistisch signifikanter Therapieerfolg zugesprochen werden konnte (NEUROLOGY Min. 18, No. 6, Part 2, 1968).

In jüngster Zeit wurden auch die synthetischen Kortikosteroide in der Therapie verwendet. Die synthetischen Kortikothropine sind wirtschaftlicher und die Nebenwirkungen sind geringer. Weil sie außerdem von hochmolekulären Begleitproteinen frei sind, ist auch die Gefahr der allergischen Reaktionen geringer (NEUMAYER 1969). Doch wurde eine größere Wirksamkeit der synthetischen Kortikosteroidbehandlung bis jetzt nicht bewiesen (BAUER 1969). Nur eine rasche Rückbildung der neurologischen Störungen bei sonst Therapieresistenten-Schüben konnte beobachtet werden.

Der anfängliche Optimismus wegen der Wirksamkeit der ACTH- bzw. Kortikosteroid-Behandlung bei der MS wird durch die neuesten Ergebnisse gedämpft. Dabei muß der Hormonbehandlung eine zumindest symptomatische Bedeutung zuerkannt werden. Bei der Therapie von akuten Schüben konnte eine erstaunlich rasche und günstige Beeinflussung der Symptome beobachtet werden.

Die Erfahrungen mit Immunosuppressiva bei der Therapie der MS sind unzureichend. Für eine endgültige Aussage müssen weitere Untersuchungen abgewartet werden. Von einer Besserung des gesamtklinischen Bildes mit einer signifikanten Verringerung des Immunoglobulingehaltes des Liquorcerebrospinalis berichtet SPRINGER (1969). Außerdem wurden ein Rückgang der Spastischen Komponente und eine Besserung der Motorik beobachtet (DANIELCZYK 1969).

B Epidemiologie der Multiplen Sklerose

Seit mehr als 20 Jahren ist bekannt, daß die Morbidität und Prävalenz der MS geographischen Unterschieden unterliegt. Die Krankheit ist in den gemäßigten klimatischen Zonen viel häufiger anzutreffen als in tropischen und subtropischen Ländern (DAVENPORT 1922, ULETT 1948, MC ALPINE 1955). LIMBURG (1950) meinte: "Es gibt eine starke Beziehung zwischen den Morbiditätszahlen der MS und der durchschnittlichen Jahrestemperatur. Je kälter das Klima, desto höher ist die Todesrate an MS."

KURLAND (1960 a) bezeichnete die Epidemiologie als die "Nachrichtenzentrale" der Medizin. Die Epidemiologie gibt uns wertvolle Informationen über die geographische Verteilung der Krankheiten z.B. in verschiedenen Ländern und Städten und bei verschiedenen Rassen und Berufsschichten. Die Verdienste der Epidemiologie um die ätiologische Aufklärung der Infektionskrankheiten sind hervorzuheben.

Bei der MS ist die Lage der epidemiologischen Forschung ungünstiger. Obwohl sie die häufigste organische Erkrankung des Nervensystems in unseren Breitengraden ist (PETTE 1963), ist sie relativ selten. Bei einer Bevölkerungszahl von 100.000 müssen etwa 25.000 Familien befragt werden, um vielleicht 100 Fälle feststellen zu können. Zusätzlich zu diesen technischen Hindernissen kommen die diagnostischen Schwierigkeiten, die bei der MS in Ermangelung eines klinischen Verfahrens oder einer Labormethode auftreten, als weitere Quellen der Irrtümer. STAZIO (1968) konnte nur noch bei 85 von 112 Patienten, die 1951 bei einer Untersuchung in Win-nipeg als "wahrscheinliche MS" diagnostiziert worden waren, diese Diagnose bestätigen. Einheitliche diagnostische Kriterien für die ganze Welt sind sehr notwendig.

Bei der Aufstellung von Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken kann man ebenfalls große Fehlerquellen entdecken. Oft wird auf die Sterbezertifikate nur die unmittelbare Todesursache und nicht noch MS dazu geschrieben. KURLAND (1951) konnte nachweisen, daß in Kanada und den USA 20% der Totenscheine, die eigentlich der MS zuzuschreiben waren, auf Cerebralsklerose ausgestellt waren. Obwohl eine zweifelsfreie Diagnose der MS nur durch Autopsie möglich ist (BAKER 1969), basiert die überwiegende Zahl der Berichte auf klinischen Symptomen. Auch in den Ländern, in denen gesetzlich seziert werden darf, sind Sektionsberichte über MS-Kranke selten.

Von vielen asiatischen und südamerikanischen Ländern ist nur die Zahl der Krankenhausaufnahmen an MS im Verhältnis zu den anderen neurologischen Krankheiten zu erfahren. Sehr oft entsprechen diese Zahlen nicht den Tatsachen und führen zu einer Unterbewertung der MS-Häufigkeit. Oft sind sie von der Anzahl der neurologisch ausgebildeten Ärzte, der Anzahl der neurologischen Kliniken sowie von der sozio-ökonomischen Lage der Bevölkerung abhängig. CHANDY (1957) und MUTLU (1954) berichteten z.B., daß viele Krankheitsfälle in Indien und in der Ost-Türkei überhaupt nicht in die Spitäler gebracht werden und dadurch zu einer Unterbewertung der MS-Statistiken führen.

In den jüngeren Studien wird die MS öfters nach Inzidenz- und Prävalenzzahlen untersucht, die uns ermöglichen, genauere Aussagen zu machen.

Inzidenz = $\frac{\text{jährliche Zahl der Neuerkrankungen}}{\text{Bevölkerungszahl}}$

Prävalenz = $\frac{\text{lebende MS-Fälle zu einem bestimmten Zeitpunkt}}{\text{Bevölkerungszahl}}$

Da die MS bestimmte Altersgruppen häufiger befallt, sind an die Altersverteilung der Bevölkerung angepasste Inzidenz- und Prävalenzzahlen vorzuziehen.

Bei einer chronischen Krankheit wie der MS ist die Prävalenzzahl auch von der Dauer der Krankheit abhängig. Mit der verbesserten medizinischen Versorgung und Therapie der MS-Kranken wurde die Dauer der Krankheit verlängert und folglich auch die Zahl der MS-Kranken zu einem bestimmten Zeitpunkt vermehrt. Die nicht bekanntgewordenen Fälle der MS können bei Prävalenzuntersuchungen unberücksichtigt bleiben. Lokale Schwankungen sind sehr gut möglich. Von POSKANZLER (1968) wird nur ein mehr als 2,5 facher Unterschied zwischen zwei Orten als signifikant angesehen.

1. Europa

Die höchsten Prävalenzzahlen an MS sind in den nordeuropäischen Ländern zu finden. ALLISON (1954) gab die Prävalenz für Irland mit 51/100 000 an. Er fand zwischen 1948 und 1951 200 MS-Fälle, die gleichmäßig über das ganze Land verteilt waren. Auch das benachbarte Schottland ist mit einer Prävalenz von 55/100 000 den MS-reichen Ländern zuzuordnen (SUTHERLAND 1956). Die meisten MS-Fälle waren auf den nördlichsten Teil des Landes, der Insel Shetland, konzentriert. Dagegen konnte FOG (1966) auf den Faröer-Inseln, die fast auf dem gleichen Breitengrad liegen, nur 13 MS-Fälle feststellen. Da auf den beiden Inseln gleiche klimatische Verhältnisse herrschen, ist dieser Unterschied beachtenswert. GUDMUNSSON (1962) gibt die Prävalenz der MS in Island mit 44/100 000 an. Zwischen 1946 und 1955 konnte er 127 MS-Patienten feststellen. Schweden wurde 1942 von SALLSTRÖM untersucht. Nach den Unterlagen der verschiedenen Krankenhäu-

ser waren von 1925 bis 1934 2.100 Menschen an MS erkrankt, was eine Prävalenzzahl von 30/100 000 ergibt. Die Häufigkeit der MS in Norwegen wird von SWANK (1952) mit 37/100 000 angegeben. Eine ähnliche Zahl findet PANELIUS (1969) für Finnland mit 35/100 000. Dänemark wurde 1956 von HYLLESTED sehr intensiv untersucht. Er studierte alle Unterlagen der Rentenversicherungen und der Krankenhäuser. Die Ermittlung von 2.731 MS-Kranken ergab eine Häufigkeitsrate von 63/100 000. Die Schweiz wurde 1931 von ACKERMANN und 1961 von GEORGI untersucht. Während ACKERMANN 1931 nur 27/100 000 MS-Fälle feststellte, fand GEORGI 1961 mit 51/100 000 eine fast doppelte Prävalenzzahl. Dabei konnten beide Autoren eine Häufung der MS-Fälle in der Nordwest-Schweiz beobachten. In der Bundesrepublik hat die MS in den letzten Jahren zugenommen (GERFELD 1967). Die Häufigkeitszahl schwankt nach SCHALTENBRAND (1943) und GERFELD (1967) zwischen 25 und 50/100 000. BEHREND (1966) fand in Hamburg 1.259 MS-Fälle, die bei einer Bevölkerungszahl von 1.731.000 eine Prävalenzzahl von 72/100 000 ergaben. BAMMER (1960 a) kam bei einer Felduntersuchung in Unterfranken in 46 Bezirken auf 95/100 000.

Nach MACCHI (1962) ist die Prävalenz der MS in Parma, Nord-Italien, 12/100 000. - Über Spanien und Portugal liegen keine nennenswerten Arbeiten vor. Doch kann man die beiden Länder den MS-armen Gebieten zuordnen. Nach RODRIGUEZ (1957) machen die MS-Fälle in den neurologischen Krankenhäusern in Spanien nur 4,5% aller Fälle aus. GOLDBERG (1962) gab die Morbiditätszahl an MS für Portugal mit 1,2/100 000 an.

Tabelle 6

Land	Untersu- chungsjahr	Autor	Bevölke- rungszahl	MS-Fälle	Prävalenz/ 100 000
Schottland	1953	Sutherland, 1956	231.000	154	55
Irland	1951	Allison, 1954	1.370.000	700	51
Island	1955	Gudmunsson, 1962	158.350	69	43
Schweden	1935	Sallström, 1942	6.162.368	2.100	30
Norwegen	1948	Swank, 1952	3.123.363	1.161	37
Finnland (Turku-Geb.)	1969	Panelius, 1969	412.111	146	35
Dänemark	1949	Hyllested, 1956	4.281.275	2.731	63
Schweiz	1957	Georgi, 1960	5.117.000	2.636	51
Hamburg	1960	Behrend, 1966	1.731.000	1.259	72
Marseilles	1960	Behrend, 1966	661.500	135	20
Parma, Italien	1959	Macchi, 1962	389.000	48	12

Die Prävalenzzahlen der MS in den europäischen Ländern

2. Mittlerer Osten

Die MS ist am Mittelmeer und in den Staaten des Mittleren Ostens seltener anzutreffen. Schon 1952 behauptete ROZANSKI, daß in Israel die MS unter den Immigranten aus europäischen Ländern höher als unter den Immigranten aus afro-asiatischen

Ländern sei. Er konnte bei den jemenitischen Juden in Israel keinen einzigen Fall von MS finden. Auch die Untersuchungen von ALTER (1962 b) waren nicht erfolgreicher. Er konnte bei 60 000 jemenitischen Juden nur einen "wahrscheinlichen MS"-Fall finden. Es handelte sich um eine 33jährige Patientin, die 29 Jahre in Israel verbracht hatte.

Israel bietet für eine epidemiologische Studie ideale Bedingungen. Seine Bevölkerung besteht aus Immigranten aus 70 Ländern der Welt. Patienten mit neurologischen Krankheiten waren bei ihrer Einwanderung keinen Restriktionen unterworfen. Die Arztdichte ist eine der höchsten der Welt, und alle Immigrantengruppen erhalten die gleiche medizinische Versorgung. Die verhältnismäßig kleine Einwohnerzahl von 1.700.000 erleichtert den Überblick. Aus diesen Gründen wurde Israel für eine epidemiologische "Untersuchung der MS unter Immigranten aus europäischen und afro-asiatischen Ländern" ausgewählt (ALTER 1962 c).

Die 282 festgestellten MS-Patienten wurden nach ihren Ursprungsländern eingeteilt und untersucht. Es konnte eine deutliche Beziehung zwischen der MS-Häufigkeit und dem Ursprungsland festgestellt werden. Je nördlicher das Ursprungsland war, desto häufiger trat auch die MS auf. Die Häufigkeitsrate bei den Immigranten aus nord- und zentraleuropäischen Ländern betrug 30 bis 51/100 000, für südeuropäische Länder 9 bis 8/100 000, für nordafrikanische Länder 6/100 000 und bei den Israelis, die in Israel geboren waren, 4/100 000. Die MS-Rate war unter den Immigranten aus dem Jemen, der südlicher als Israel liegt, am seltensten und betrug 3/100 000. Nach diesen Ergebnissen vermutete ALTER (1962 c), daß Umweltfaktoren bei der Ätiologie der MS eine Rollespielen könnten. Die Möglichkeit, daß Faktoren in den kalten und warmen Ländern schädlich oder protektiv wirken könnten, wird diskutiert.

Tabelle 7

Ursprungsland	Immigran- tenzahl	Durchschnittl. Breitengrad d. Ursprungslandes	Prävalenz der MS auf 100 000
<u>Europa</u>			
Deutschland u. Österreich	53.000	50 N	51
Ungarn	31.000	47 N	45
Tschechoslowakei	30.000	50 N	43
Rumänien	149.000	46 N	31
Russland u. Polen	310.000	52 N	30
Frankreich u. Holland u. England	20.000	47 N 52 N 54 N	30
<u>Südeuropa</u>			
Griechenland	11.000	40 N	18
Jugoslawien	9.000	44 N	11
Bulgarien	43.000	43 N	9
<u>Naher Osten</u>			
Türkei	41.000	40 N	7
Irak	130.000	34 N	7
Iran	31.000	33 N	7
<u>Nordafrika</u>	226.000	31 N	6
(Ägypten, Ma- rokko, Tunesien, Libyen, Algerien)			
<u>gebürtige Israelis</u>	588.000	32 N	4
<u>Jemen-Aden</u>	63.000	14 N	3

Häufigkeit der MS unter verschiedenen
Immigrantengruppen in Israel
(nach ALTER 1962 c)

Mehrere Autoren bestätigten die Angaben von ALTER (1962 c). MUTLU (1954, 1960) konnte den gleichen Nord-Süd-Gradient für die Türkei zeigen. Die meisten MS-Fälle waren im Nordwesten des Landes anzutreffen. Er fand nur 0,2 jährliche Neuerkrankungen bei 100.000. SHABY (1958) gab die gleiche Zahl für den Irak an. In den letzten 10 Jahren waren dort 96 Menschen an MS erkrankt, das ergibt eine jährliche Inzidenz von 0,19. - Nach GUINEA (1957) ist die Inzidenz der MS in Ägypten nur halb so hoch wie in den europäischen Ländern. Er konnte ein Anwachsen der MS in den letzten Jahren in Ägypten feststellen. Da dieses Ergebnis aber nur auf den Unterlagen eines einzigen Krankenhauses basiert, ist es wahrscheinlich nicht repräsentativ. Die festgestellte Zuwachsrate der MS kann vielmehr durch die verbesserte medizinische Versorgung und die dadurch entstandenen besseren diagnostischen Möglichkeiten erklärt werden.

3. Afrika

Die MS und demyelinisierende Krankheiten des Nervensystems sind in Ost- und Zentralafrika sehr selten. Die ostafrikanischen Staaten, Französisch-Somaliland und Äthiopien, sowie Kenia, Uganda und Ruanda-Urundi wurden 1961 von GEORGI auf Vorkommen der MS untersucht. Sämtliche großen Krankenhäuser der erwähnten Länder wurden besucht und deren Ärzte nach MS- oder MS-verdächtigen Fällen, z.B. nach sämtlichen spastischen Paraparesen oder retrobulbärer Neuritis gefragt.

Die französischen Ärzte in Djibouti, Französisch-Somaliland, konnten sich an keinen Fall von MS erinnern. Auch in den größeren Kliniken Äthiopiens war kein sicherer Fall von MS anzutreffen. Von dem Ophtalmologen in Addis Abeba, Prof. Guera, wurde nicht einmal ein Fall von retrobulbärer Neuritis

tis beobachtet. Ebenso war in Kenia, Uganda und Ruanda-Urundi kein Fall von MS bekannt. Der Pathologe der Makerere Universität, Prof. Davies, berichtete sogar, daß er in den letzten Jahren bei den Autopsien auch keine demyelinisierende Krankheit des Nervensystems feststellen konnte. Nur GSELL (1964) berichtet von einer 19jährigen Bantu-Negerin aus Tanganjika, bei der man Verdacht auf MS hatte, was aber nicht sicher diagnostiziert werden konnte. -

Unter der ostafrikanischen Bevölkerung ist auch ein großer Teil indischer Abstammung. Doch, obwohl die MS mit Sicherheit in Indien vorkommt (CHANDY 1957, RAMAMURTY 1957), ist sie bei der indischen Bevölkerung in Afrika fast nicht anzutreffen. Georgi und Gsell berichteten beide von nur einem MS-verdächtigen Fall bei einem Inder. Auf Grund dieser Berichte ist anzunehmen, daß die MS in ost- und zentralafrikanischen Staaten sehr selten ist, aber MS-verdächtige Erkrankungen doch vorkommen.

Dagegen kommt die MS in Südafrika mit Sicherheit vor. DEAN (1949) zählte 27 Patienten. Obwohl die Immigranten aus Europa nur 10% der Bevölkerung ausmachen, gehörten von 27 MS-Patienten 14 zu dieser Gruppe. Die übrigen 13 Patienten waren in Südafrika geboren. In einer späteren Studie fand DEAN (1967) in Südafrika zwischen 1958 und 1966 281 MS-Erkrankungen. Davon waren 158 Patienten in Südafrika geboren. Die Ergebnisse von ALTER (1962 c) in Israel konnte DEAN für Südafrika bestätigen.

Das Vorkommen der MS war unter den Immigranten aus den nord-europäischen Ländern mit 47/100 000 viel häufiger als unter den Immigranten aus den südeuropäischen Ländern, die eine Prävalenzzahl von nur 15/100 000 hatten. Die niedrigste Prävalenzzahl war mit 9/100 000 bei den gebürtigen Südafrikanern zu finden.

Die oben genannten Zahlen treffen nur für die weiße Bevölkerung von Südafrika zu. Unter den 11 Millionen Bantu-Negern, die in Südafrika leben, konnte DEAN keinen Fall von MS feststellen.

4. Asien

GRASCHENKOW (1960) konnte in Rußland zwischen 60 und 40 Grad nördlicher Breite ein Nord-Süd-Gefälle beim Vorkommen der MS demonstrieren. Die Stadt mit den meisten MS-Fällen war Archangelsk am 66. nördlichen Breitengrad und die Stadt mit den wenigsten MS-Fällen war Baku am 40. nördlichen Breitengrad im Süden Rußlands. In seiner Untersuchung verglich GRASCHENKOW die Zahl der Aufnahmen wegen MS im Verhältnis zu den Aufnahmen wegen anderer neurologischer Erkrankungen in verschiedenen neurologischen Kliniken Rußlands. Zwischen 1948 und 1957 waren 5.278 Menschen mit der Diagnose MS aufgenommen worden, die 2,8% aller neurologischen Aufnahmen ausmachten. Die westlichen und europäischen Teile der Sowjetunion lagen dabei mit 5,1% deutlich über dem Durchschnitt.

In Indien ist die MS selten (CHANDY 1957). Nach RAMAMURTY (1957) haben etwa 0,2% aller neurologischen Aufnahmen in Madras MS.

Die Existenz der MS in China und Korea wurde lange angezweifelt. PARK (1960) konnte von 16 MS-verdächtigen Fällen in Korea berichten. 1966 stellte er 41 weitere MS-Fälle in der neurologischen Klinik in Seoul fest, die 0,52% der gesamten neurologischen Fälle ausmachten. Zuerst schrieb WOODS (1929) über MS-Fälle in Peking, China. Weitere 5 Fälle aus Shanghai werden von TAO-KUAN (1958) erwähnt. Die MS findet sich ebenfalls in Formosa (HUNG 1956).

Die MS ist in ganz Asien außer in den westlichen Teilen Sowjetrußlands eine seltene Krankheit. Doch ist durch die oben erwähnten Arbeiten bewiesen, daß die MS auch bei der gelben Rasse vorkommt.

Tabelle 8

Land	Autor	Untersuchungs- jahr	%
<u>UDSSR</u>	Graschenkow, 1960	1948 - 1957	
(Zentralrußland,			2,96
Westrußland,			5,10
Stadt Archangel,			3,24
Sibirien,			2,43
Wolgagebiet,			4,28
Kasachstan,			2,03
Kaukasien)			0,49
<u>Indien</u>	Ramamurty, 1957	1949 - 1956	
Madras			0,14
<u>China (Peking)</u>	Woods 1922		0,15
<u>Indonesien</u>			
<u>Djakarta</u>	Verhaart, 1951	1930 - 1941	0,07
<u>Kuba</u>			
<u>Havanna</u>	De Rojas, 1957	1957	0,06
<u>Südkorea</u>			
<u>Seoul</u>	Park 1966	1958 - 1964	0,57
<u>Türkei</u>	Mutlu 1960	1948 - 1958	0,2
<u>Irak</u>	Shaby 1958	1944 - 1954	0,2
<u>Spanien</u>	Rodriguez, 1957		4,5

Das Verhältnis der Krankenhausaufnahmen wegen MS zu anderen neurologischen Aufnahmen

Japan ist eines der wenigen Länder, wo man trotz intensiver Forschungen keinen Nord-Süd-Gradient feststellen konnte. Dagegen wurde die Behauptung, daß die Neuromyelitis Optica in Japan öfters als die MS vorkommt widerlegt (OKINAKA 1957).

Zwei japanische Städte, Kumamoto und Sapporo, wurden auf Vorkommen der MS untersucht. Trotz der verschiedenen klimatischen Verhältnisse und 10 Grad Breitendifferenz war die Prävalenzzahl für beide Städte gleich 2/100 000 (OKINAKA 1960). Bei einer späteren Untersuchung (OKINAKA 1966) lag das Vorkommen der MS in der Stadt Niigaka, die auf dem 38. nördlichen Breitengrad liegt, zwar doppelt so hoch wie in der Stadt Fukuoka, die auf dem 33. nördlichen Breitengrad liegt (4/100 000 für Niigaka und 2/100 000 in Fukuoka), doch verglichen mit den anderen europäischen und amerikanischen Städten, die auf dem gleichen Breitengrad liegen, ist die MS in Japan viel seltener. Außerdem existiert in Japan kein solch starker Nord-Süd-Gradient wie in den anderen Ländern.

5. Australien

Mit der Arbeit über Australien von SUTHERLAND (1962) findet die Annahme, daß die MS in Richtung zur heißen Äquatorzone hin abnimmt, auch für diesen südlichen Erdteil Bestätigung. Bei einer Felduntersuchung fand er die Häufigkeitsrate der MS in Städten, die nördlicher als 35 Grad südlicher Breite liegen, bei 13,4/100 000 und in Städten, die südlicher als 35 Grad südlicher Breite liegen, bei 21,9/100 000. Seiner Meinung nach und entgegen den Feststellungen von ALTER (1962 c) und DEAN (1949, 1967) sind die Immigranten in Australien nicht stärker gefährdet als die im Lande geborenen Weißen: 77% der 128 MS-Patienten in Queensland waren in

Australien geboren. In einer späteren Studie (SUTHERLAND 1966) wurden speziell die tropischen und subtropischen Gebiete Australiens auf Vorkommen von MS untersucht. In den Städten Cairns, Townsville und Mackay, die in der tropischen Zone zwischen 17-21 Grad südlicher Breite liegen, lebt eine große Zahl weißer Siedler. Die Häufigkeitsrate betrug dort 7/100 000, das ist nicht wesentlich höher als die Häufigkeitsrate für weiße Siedler in Israel und Südafrika.

Die MS ist unter den Eingeborenen auf den Fidschi-Inseln, die 1700 Meilen nordöstlich von Brisbane liegen, sehr selten (SUTHERLAND 1962). Von den 148.000 Fidschianern waren in den letzten 10 Jahren nur 3 an MS erkrankt. Dabei konnte man unter den 169.000 Einwohnern indischen Ursprungs keinen Fall von MS antreffen.

Nach SUTHERLAND (1962) existiert die MS bei den 147.000 Maoris, die in Neuseeland leben, ebenfalls nicht, obwohl ACHESON (1961) über 9 MS-Fälle bei Maoris berichtet. Dagegen berichtet GAJDUSEK (1957) von einer neurologischen Krankheit, die unter den Eingeborenen in Neuseeland vorkommt und in der Volkssprache "kuru" genannt wird. Diese Krankheit hat Ähnlichkeiten mit der Parkinson'schen Krankheit und verläuft etwa nach 6 Monaten tödlich. Der Autor vermutet erbliche Ursachen, da Heirat zwischen nahen Verwandten sehr üblich ist und die Krankheit innerhalb der Familien gehäuft auftritt.

Bei der weißen Bevölkerung ist die Mortalität an MS auf der südlichen Insel Neuseelands höher als auf der nördlichen Insel (ACHESON 1961). Zwischen 1950 - 1957 starben dort 617 Menschen an MS. Die Inzidenz betrug 5/100 000 für die Südin- sel und 3,5/100 000 für die Nordinsel. In der gleichen Zeit waren auch 9 Maoris wegen MS behandelt worden.

KURLAND (1960 b) konnte auf den Mariana und Karoline Inseln, die etwa 1000 Seemeilen nördlich von Neu Guinea liegen, nur einen einzigen MS-Patienten beobachten. Dieser war kein Eingeborener und hatte lange in New York gelebt, bevor er nach Guam umzog.

Tabelle 9

Land	Bevölkerungszahl in 1000	Breiten- grad	Sterbe- fälle an MS	Untersu- chungsjahr	Jährliche Mortali- tätsrate
<u>Australien</u>	8.986		663	1957-1959	0,74
New S. Wales	3.424	34° S	223	1950-1959	0,65
Viktoria	2.452	37° S	237	1950-1959	0,96
Queensland	1.318	27° S	94	1950-1959	0,76
S.Australien	797	35° S	52	1950-1959	0,67
W.Australien	639	32° S	22	1950-1959	0,37
Tasmanien	309	42° S	35	1950-1959	1,25
<u>Neuseeland</u>	1.929		211	1950-1959	1,16
Nordinsel	1.283	39° S	130	1950-1959	1,02
Südinsel	646	44° S	81	1950-1959	1,31
<u>Südafrikan. Republik</u>	2.642	29° S	22	1950-1958	0,09

Jährliche Mortalitätsraten an MS unter
den Einwohnern verschiedener Common-
wealth-Staaten (nach ACHESON 1961)

6. Nord- und Südamerika

LIMBURG veröffentlichte 1950 die Mortalitätsziffern an MS in den einzelnen Staaten der USA und in den verschiedenen Provinzen von Kanada. Er gab als durchschnittliche Mortali-

tätsziffer für die USA 1,2/100 000 an. Die Staaten über dem 40. Grad nördlicher Breite lagen über diesem Durchschnitt. KURLAND (1952) kam zu dem gleichen Ergebnis, obwohl seine durchschnittliche Mortalitätszahl etwas niedriger als die von LIMBURG liegt (0,96/100 000).

KURLAND untersuchte 1954 die Häufigkeitsrate der MS in 5 verschiedenen Städten der USA und Kanada. Eine deutliche Abnahme der Häufigkeit in Richtung Süden war festzustellen.

Tabelle 10

Stadt	Breitengrad	Prävalenz/100 000
Winnipeg	50° N	42
Boston	42° N	41
Denver	40° N	38
San Franzisko	37° N	30
New Orleans	30° N	13

Vorkommen der MS bei der weißen
Bevölkerung der USA und Kanadas
(nach KURLAND 1954)

WESTLUND (1953) gibt die Prävalenzzahlen für New Orleans und Winnipeg mit 6 und 40 an. Danach kommt die MS in Winnipeg, Kanada, 6mal häufiger vor als in New Orleans. Dieses Ergebnis trifft auch für die schwarze Bevölkerung, die in beiden Städten lebt, zu. ALTER (1960) verglich die Häufigkeitsrate der MS von Charleston County, South Carolina, USA (33° N) mit Halifax County, Nova Scotia, Kanada (45° N). Die MS war in Charleston 2,5mal mehr als in Halifax anzutreffen. Wie in den anderen Studien war auch hier die MS unter den Schwarzen des Nordens häufiger anzutreffen als unter den Schwarzen des Südens. Auch nach ACHESON (1960 a),

der das Vorkommen der MS bei den Veteranen der US-Armee untersuchte, nimmt die Krankheit bei Schwarzen und Weißen in den südlichen Gebieten ab. Das stärkste Gefälle war an der atlantischen und pazifischen Küste zu verzeichnen. Im Widerspruch dazu ist nach ALTER (1968) die MS in Alaska allerdings sehr selten.

Umfassende Studien über die Verteilung der MS in Südamerika und im Karibischen Raum sind kaum vorhanden. BRAGE (1957) und AKERMAN (1957) berichteten über die Seltenheit der MS in Argentinien und Brasilien. PEREYRA-KÄFER (1957) beobachtete im Städt. Krankenhaus von Buenos-Aires zwischen 1951 - 1956 20 MS-Kranke, die 2% der neurologischen Aufnahmen ausmachten. Nach Auskunft der Doktoren DE MELLO und PEREYRA-KÄFER ist die MS in Rio de Janeiro, Brasilien, eine seltene Krankheit. Sie beobachteten bei 5000 neurologischen Kranken nur 19 MS-Fälle, die 0,38% ausmachten.

DE ROJAS (1957) konnte in Havanna, Kuba, unter 7000 Patienten sogar nur 7 MS-Fälle herausfinden, die sämtlich Weiße waren. Seinem Bericht zufolge konnte ein Kollege von ihm während eines einmonatigen Aufenthaltes auf Haiti keinen einzigen Fall von MS feststellen.

In Jamaica gibt es eine endemische Form von Paraplegie, deren Ätiologie unbekannt ist (CRUICKSHANK 1961). Sie befällt bevorzugt Erwachsene. Im Laufe der Zeit entwickeln sich Schwäche und Steifheit der Beine, die auf eine Schädigung der Pyramidenbahnen hindeuten. Blasenstörungen und retrobulbäre Neuropathien kommen in 51% und 27% der Fälle vor.

C Ätiologie und Diskussion

1. MS-reiche und MS-arme Gebiete der Welt

Auf Grund der vorher behandelten Prävalenz- und Mortalitätszahlen ist es möglich, die Welt in MS-reiche und MS-arme Gebiete einzuteilen. Dazwischen liegt als Verbindungsstück die Übergangszone.

Die Länder mit einer Prävalenzzahl unter 20 und einer Mortalitätszahl unter 0,5 werden der Übergangszone zugerechnet. Die Länder mit einer Prävalenzzahl unter 5 ordnet man den MS-armen Gebieten zu. (Prävalenz- und Mortalitätszahlen beziehen sich jeweils auf 100 000 Einwohner pro Jahr.)

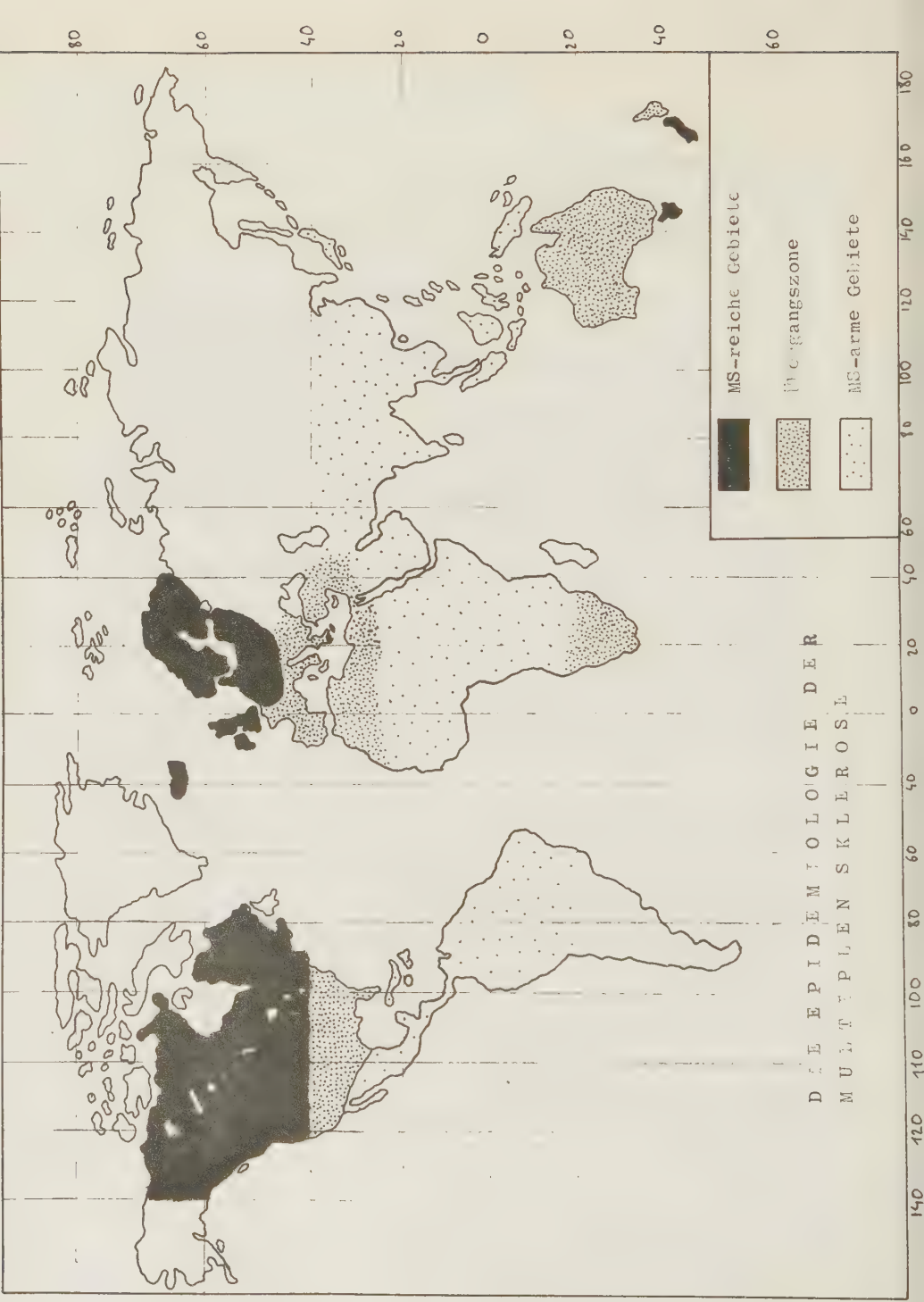
Die MS-reichen Gebiete liegen hauptsächlich nördlich vom 40. nördlichen Breitengrad und haben Prävalenzzahlen zwischen 20 und 60.

Dazu zählen Kanada, die nördlichen Staaten der USA, England, Irland, die nord- und mitteleuropäischen Staaten, der westliche Teil Rußlands, ebenso aber auch Tasmania und die Südinsel von Neuseeland, die auf dem 40. südlichen Breitengrad liegen.

Der Übergangszone mit Prävalenzzahlen zwischen 5 und 20 werden die südlichen Staaten der USA, alle südeuropäischen Länder, der Mittlere Osten, Nordafrika, die Südafrikanische Union und Australien zugerechnet.

Zu den MS-armen Gebieten gehören Mittelamerika, die Karibische See, Südamerika, West-, Zentral- und Ostafrika, Süd- und Ostasien, sowie Japan, Indonesien und Neu-Guinea. Diese Länder haben Prävalenzzahlen zwischen 0 und 5.

In den meisten Ländern der Welt stimmen die Mortalitätsziffern mit den Prävalenzzahlen überein. Danach haben also auch die nördlichen Länder die höchsten Mortalitätsziffern.



DIE EPIDEMIOLOGIE DER
 MULTIPLEN SKLEROSE

Tabelle 11

Land	Jahr	Sterbefälle/ Bevölkerung	Breitengrad
Hongkong	1936	0,0	10° N
Tanganjika	1936	0,0	9° S
Nigeria	1938	0,0	11° N

Jährliche Mortalitätszahlen in den
tropischen und subtropischen Ländern
(nach LIMBURG 1950)

Tabelle 12

Land	Jahr	Bevölkerungs- zahl	Mortalität/ 100 000	Breitengrad
Kapstadt	1950	194.050	0,5	34° S
Ägypten	1947		0,02	28° N
Rio de Jan.	1933	1.729.799	0,2	22° S
Trinidad	1949	602.814	0,3	10° N
Venezuela	1946	1.066.942	0,7	8° N
Bombay	1940	1.161.383	0,0	19° N
Ceylon	1949	7.297.000	0,02	8° N
Malaya	1938	1.343.405	0,3	5° N
Singapur	1948	962.042	0,1	1° N
Australien	1949	8.050.882	0,6	30° S
Neuseeland	1946	1.659.145	0,9	41° S

Jährliche Mortalitätszahlen in den
tropischen und subtropischen Ländern
(nach MC ALPINE 1955)

Wie auch auf der Karte zu sehen ist, verringert sich die Häufigkeit der MS in Richtung auf den Äquator hin mit abnehmendem Breitengrad. Dies konnte sowohl für die nördliche als auch für die südliche Hälfte der Erde gezeigt werden.

Dabei sind Ausnahmen dieser Regel vorhanden: obwohl das Vorkommen der MS in Sapporo, Japan, (43° N) und Parma, Italien, (45° N) sehr niedrig ist, haben in den USA Boston (42° N) und New York (41° N) hohe MS-Raten. In der südlichen Hälfte der Erde bilden Tasmania (42° S) und Neuseeland (36° - 46° S) mit verhältnismäßig hohen MS-Raten die Ausnahmen. Nördlich des 50. Breitengrades und in Alaska scheint die MS sehr selten zu sein (SWANK 1952, ALTER 1969).

Welche Faktoren können die Ursache für die ungleichmäßige Verteilung der MS auf der Welt sein? In den folgenden Kapiteln werden mögliche Faktoren untersucht, um daraus ätiologische Rückschlüsse zu ziehen.

2. MS und Rasse

Es gibt weder eine größere Anfälligkeit für, noch eine Immunität gegen die MS bei einer bestimmten Rasse. Die Krankheit tritt bei allen Rassen auf. In den meisten Ländern ist der Prozentsatz von MS-Erkrankungen im Verhältnis zur Bevölkerungszahl bei allen Rassen gleich.

Die Anfälligkeit der schwarzen Bevölkerung der USA ist z.B. ähnlich der Anfälligkeit der weißen Bevölkerung in den gleichen Regionen. Auch das Nord-Süd-Gefälle bei der Entwicklung der Krankheit konnte für die Schwarzen in den USA festgestellt werden (ACHESON 1960 a). Die Krankheit ist unter den Schwarzen, die im Norden der USA leben, häufiger als bei den Schwarzen, die im Süden der USA leben (WESTLUND 1953). Über

den ersten durch Autopsie bewiesenen Fall von MS bei einem Farbigen berichtet ALTER (1962 a). Er forschte in den Akten der Jahre 1947 bis 1957 des neurologischen Instituts in New York. In dieser Zeit war bei 81 Farbigen (= 5,7% aller Fälle) MS diagnostiziert worden. Davon waren 35 Patienten im Norden und 44 Patienten im Süden geboren worden. Bei 2 Patienten konnte der Geburtsort nicht ermittelt werden. Bei den im Norden geborenen Patienten begann die MS im Durchschnitt 7,5 Jahre früher als bei der Süd-Gruppe. Auffällig bei den im Süden geborenen Patienten war, daß die Krankheit erst nach ihrem Umzug in den Norden begann (Ausnahme: 4 Patienten). Bevor sich die ersten Symptome der MS zeigten, lebten die Patienten bereits durchschnittlich 14 Jahre im Norden.

Von ALTER (1962 a) wird der frühere Krankheitsbeginn im Norden als Beweis für die Umwelt-abhängige Ätiologie der Krankheit angenommen. Doch auch bei den Schwarzen, die ihr ganzes Leben in tropischen Gebieten verbringen, kann sich die MS entwickeln. ALTER (1962 a) berichtete von zwei MS-Fällen: eine 41 Jahre alte schwarze Patientin aus Britisch-Honduras, die 1952 in New York behandelt wurde, und ein 38 Jahre alter Patient aus Britisch-Westindien. Dabei ist die MS bei den Schwarzen in südlicheren Gebieten eigentlich sehr selten.

Über die Seltenheit der MS in Jamaica und in Westindien wurde schon berichtet (CRIUCKSHANK 1961). Ebenso ist die MS bei den Schwarzen in Ost- und Zentralafrika kaum vorhanden (GEORGI 1961). Bei 11 Millionen Bantu-Negern in Südafrika fand DEAN (1967) nicht einen Fall von MS. Nur GSELL (1964) berichtet über einen MS-verdächtigen Fall bei einer 20jährigen Bantu-Frau in Tanganjika.

Die MS kommt in Indien zwar vor (CHANDY 1957, RAMAMURTY 1957), dagegen ist sie bei der indischen Bevölkerung, die in Ostafrika und auf den Fidschi-Inseln lebt, nicht zu finden (GEOR-

GI 1961, GSELL 1964, SUTHERLAND 1962). Nach SUTHERLAND (1962) gibt es keine MS bei den 147 000 Maoris, die in Neuseeland leben, obwohl ACHESON (1961) von 9 MS-Fällen bei den Maoris berichtete.

Die MS kommt auch bei der gelben Rasse vor. Doch konnte die Behauptung, daß die Neuromyelitis Optica in Japan öfters vorkommt, widerlegt werden (OKINAKA 1957). Über die MS-Fälle in Japan, Shanghai und Formosa wurde bereits weiter oben berichtet (OKINAKA 1960, 1966, TAO-KUAN 1958, HUNG 1956).

Nach diesen Ergebnissen scheinen rassische und erbliche Faktoren bei der Ätiologie der MS keine oder nur eine geringe Rolle zu spielen. Da die Krankheitshäufigkeit aber für alle Rassen in südlicher Richtung abnimmt, scheinen Umweltfaktoren bestimmender zu sein.

3. Familiäre und konjugale MS

Da die MS unter den Verwandten der MS-Kranken häufiger vorkommt (KURTZKE 1965 a), wird eine genetische Ätiologie der MS öfters diskutiert. Nach MILLAR (1954) ist das Risiko für Blutsverwandte von MS-Kranken, an MS zu erkranken, etwa 5 bis 15mal größer als für die übrige Bevölkerung.

Bei fünf großen Untersuchungen (s. Tabelle 13) von 1.818 MS-Kranken fand man bei 123 Familien mehr als eine Person an MS erkrankt, wobei die Häufigkeitsrate innerhalb der Familien zwischen 5,8% und 11% variierte.

Tabelle 13

Autor	Land	MS-Fälle	Familien mit mehr als 1 MS-Fall	Familiäre Häufigkeit
CURTIUS, 1933	Deutschland	106	10	9,4
PRATT, 1951	England	310	20	6,5
MILLAR, 1954	N. Irland	668	44	6,5
SUTHERLAND, 1956	N. Schottland	127	14	11,0
SCHAPIRA, 1963		607	35	5,8

Familiäre Inzidenz der MS

Um das gehäufte Vorkommen der MS innerhalb einzelner Familien erklären zu können, wurde den Untersuchungen von Zwillingspaaren große Beachtung geschenkt. Unter der Voraussetzung einer erblichen Ursache müßte die Gefahr der Erkrankung beider Partner bei den monozygotischen Zwillingen höher sein.

54 Zwillingspaare wurden 1958 von MCKAY und MYRIANTHOPOULOS untersucht. Davon waren 29 Zwillingspaare monozygotisch und die übrigen 25 Zwillingspaare dizygotisch. Bei dieser Untersuchung stellte man bei den beiden Mono- und dizygotischen Zwillingspaaren keine signifikanten Unterschiede fest. Nur bei 15% der dizygotischen und 20% der monozygotischen Zwillingspaare waren beide Partner an MS erkrankt. Auch bei einer späteren Untersuchung der gleichen Zwillingspaare waren die Verhältnisse kaum verändert: 20% der dizygotischen und 23% der monozygotischen Paare waren an MS erkrankt (MCKAY, MYRIANTHOPOULOS 1966).

BAMMER (1960 b) kam zu fast gleichen Ergebnissen: bei 6 monozygotischen und 7 dizygotischen Zwillingspaaren war nur ein Partner der eineiigen Zwillinge an MS erkrankt. Diese Untersuchungen zeigen somit deutlich, daß das Risiko einer Erkrankung an MS für ein- und zweieiige Zwillinge fast gleich ist.

Es kann also angenommen werden, daß die genetischen Faktoren für die Ätiologie keine große Bedeutung haben. Nach MCKAY und MYRIANTHOPOULOS (1966) können die genetischen Faktoren nur in Verbindung mit den Umweltfaktoren eine Rolle spielen.

Die Möglichkeit einer rezessiven Gene mit geringer Penetranz wird diskutiert. Diese Gene könnte aber nur im Zusammenhang mit äußeren Faktoren die volle Durchschlagskraft erlangen. Auch die familiäre Anhäufung der MS kann nicht genetisch begründet werden.

POSKANZER (1963) versuchte die familiäre Anhäufung der MS "with the result of exposure to a common agent in the childhood" zu erklären.

Die konjugale MS ist sehr selten. ALLISON (1954) fand keinen einzigen Fall bei 668 MS-Patienten. MC ALPINE (1955) zählte 3 bei 1000 Fällen, SCHAPIRA (1963) 1/607 und HYLLESTED (1956) 2/2013. BAMMER (1961) fand in der von ihm ausgewerteten Literatur nur 11 konjugale Fälle bei 10 000 MS-Patienten. Die Seltenheit der konjugalen MS wird als Argument gegen die Infektionstheorie der MS gebraucht. Doch kann die Seltenheit der konjugalen MS mit deren Erwerb vor der Ehe und der langen Inkubationszeit erklärt werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden:

1. Es besteht eine familiäre Anhäufung der MS, für die Blutsverwandten der MS-Kranken besteht ein größeres Risiko, an MS zu erkranken.

2. Das Risiko, an MS zu erkranken, ist bei eineiigen Zwillingen nicht größer als bei zweieiigen Zwillingen.
3. Die Häufigkeitsrate der konjugalen MS ist nicht höher als die Häufigkeitsrate bei der Gesamtbevölkerung.

4. Immigrationsproblem bei der MS

a) Immigration in ein MS-armes Gebiet

Falls Umweltfaktoren für das unterschiedliche Vorkommen der MS in den gemäßigten und in den tropischen Zonen in Frage kommen, sollte der Wechsel von einem MS-reichen Gebiet in ein MS-armes Gebiet das Risiko, an MS zu erkranken, verringern, wie im umgekehrten Falle ein Anstieg der Erkrankungen erwartet werden könnte. Vor allem müßte sich ein verändertes Risiko bei den jüngeren Immigranten bemerkbar machen, da sie in ihrem Ursprungsland den schädigenden oder schützenden Faktoren verhältnismäßig kürzer ausgesetzt waren.

Erst DEAN (1949) wies auf die Tatsache hin, daß ein verhältnismäßig großer Teil der MS-Kranken in Südafrika aus den europäischen Ländern stammte. Von 27 MS-Patienten waren 14 Immigranten aus Europa, obwohl die Immigranten nur 10% der Risikobevölkerung ausmachten.

Die ausführlichsten Untersuchungen über das Problem der Immigration für die Ätiologie der MS wurden in Israel angestellt (ALTER 1962 c). Auch sie zeigten deutlich, daß das Risiko einer MS-Erkrankung für die europäischen Immigranten viel höher als für die gebürtigen Israelis lag. Das Risiko nahm sogar für Personen aus Ursprungsländern, die südlicher als Israel liegen, noch ab. Unter 63.000 Immigranten aus dem Jemen konnte man nur eine MS-Patientin finden, die aber schon mit 4 Jahren nach Israel gekommen war und seit 29 Jah-

ren dort lebte (ALTER 1962 b). Das Alter bei der Immigration nach Israel war demnach bedeutend (ALTER 1966). Die Befallsrate für Immigranten aus europäischen Ländern, die im Alter zwischen 15 und 44 Jahren eingewandert waren, lag etwa 5 bis 9mal höher als bei den Afro-Asiaten. Dagegen war die Befallsrate für europäische Immigranten, die vor dem 15. Lebensjahr einwanderten, nur 1,7mal höher als bei den Afro-Asiaten.

Tabelle 14

Alter bei Immigration	Ursprung	Patientenzahl	Immigrantenzahl	Inzidenz	Ratio
bis 15 J.	Europa	4	53.135	0,76	1,7:1
	Afro-Asiat.	4	88.015	0,65	
15 - 29 J.	Europa	28	78.870	3,54	8,9:1
	Afro-Asiat.	7	175.038	0,40	
30 - 44 J.	Europa	21	156.015	1,35	5,4:1
	Afro-Asiat.	3	117.810	0,26	

Inzidenz der MS bei den europäischen und afro-asiatischen Immigranten in Israel nach ihrem Alter bei der Immigration (nach ALTER 1966)

Man konnte weiterhin herausfinden, daß das Risiko einer MS-Erkrankung bei den in Israel geborenen Nachkommen der europäischen Immigranten ähnlich dem der gebürtigen Israelis war (ALTER 1966).

Diese Ergebnisse wurden auch für Südafrika bestätigt (DEAN 1967). Das Vorkommen der MS war bei den Immigranten aus nord-europäischen Ländern mit 47/100 000 höher als bei den Immigranten aus südeuropäischen Ländern mit 15/100 000. Die niedrigste Prävalenzzahl war mit 9/100 000 bei den eingeborenen Südafrikanern zu finden. Australien bildet hierbei eine Aus-

nahme. In diesem Erdteil, wo eine große Zahl von Immigranten aus nordeuropäischen Ländern, vor allem aus England und Irland stammt, scheinen die Immigranten nicht mehr als die eingeborenen Australier gefährdet zu sein (SUTHERLAND 1962). Von 128 in Queensland, Australien, festgestellten Kranken waren 77% in Australien geboren.

Nach den Ergebnissen von DEAN (1967) und ALTER (1962 c, 1966) kann angenommen werden, daß mit der Immigration in ein MS-armes Gebiet das Risiko der Erkrankung abnimmt. Nach bereits erfolgtem Ausbruch der Krankheit hat allerdings das wärmere Klima keinen Einfluß auf den klinischen Verlauf der Krankheit.

Der Krankheitsverlauf ist in den kalten und tropischen Zonen gleich (LEIBOWITZ 1969 a, ALTER 1964, 1962 c). Kritisch scheint die Zeit bis zum 15. Lebensjahr zu sein. Demnach könnten bis zu diesem Alter schädlich oder protektiv wirkende Faktoren eine Rolle spielen.

b) Immigration in ein MS-reiches Gebiet

DEAN (1949) meint, schon ein Besuch in Europa könnte das Risiko der Erkrankung für einen Südafrikaner erhöhen. Bei den von ihm untersuchten Fällen hatte 1/3 der Patienten Europa besucht, obwohl sie in Südafrika geboren waren.

Bei den Untersuchungen von ALTER (1962 a) zeigten alle Patienten, die im Süden der USA geboren waren, MS-Symptome erst, nachdem sie in den Norden umgezogen waren und dort durchschnittlich bereits 14 Jahre gelebt hatten.

CRUICKSHANK (1961) berichtet von einem Neger aus Jamaika, der nach Pittsburg zog und nach 5 Jahren MS-Symptome zeigte. - Die Patientin aus dem Jemen, die nach 29 Jahren in Israel MS-Symptome zeigte, wurde bereits oben erwähnt.

5. Inkubationszeit der MS

Für die MS wird vom Befall durch die Krankheit bis zum Ausbruch der Symptome eine lange Inkubationszeit vermutet (SCHAPIRA 1968).

Obwohl die MS bei den Blutsverwandten der Patienten gehäuft auftritt, ist die konjugale MS sehr selten (s. oben). Bei einer konjugalen MS ist das durchschnittliche Ausbruchsalter beim "second affected partner" gleich dem der Allgemeinbevölkerung. SCHAPIRA (1963) erklärt dies mit dem Erwerb der MS vor der Ehe und nennt als Ursache der familiären Anhäufung der MS "die Möglichkeit, in der gemeinsamen Kindheit dem gleichen schädlichen Faktor ausgesetzt gewesen zu sein". Nach ihm ist diese Aussetzung etwa im 14. Lebensjahr am gefährlichsten. Bei einem durchschnittlichen Ausbruch der Krankheit mit 34,9 Jahren errechnete er als sogenannte Inkubationszeit 20,9 Jahre, die in einzelnen Fällen von 12 bis 31 Jahren variieren konnte.

Patienten, die vom Süden in den Norden umzogen, zeigten die Krankheitssymptome nach ca. 14 Jahren (ALTER 1962 a). Bei den nach Israel eingewanderten Patienten begann die Krankheit durchschnittlich nach 9 Jahren (ALTER 1962 c).

Bei Immigranten, die vor ihrem 15. Lebensjahr nach Israel kamen, ist - wie bereits oben erwähnt - die Häufigkeit der MS nur 1,7mal höher als bei den Afro-Asiaten, obwohl die Häufigkeit der MS bei den Immigranten, die im Alter von 15 bis 29 Jahren einwanderten, etwa 9mal höher als bei den Afro-Asiaten liegt. Eine Immigration von Europa nach Israel vor dem 15. Lebensjahr scheint einen schützenden Effekt zu haben (ALTER 1966).

Eine genauere Untersuchung der Lebensgeschichten der MS-Patienten bis zu ihrem 15. Lebensjahr könnte wertvolle Ergebnisse für die Ätiologie der MS liefern. Es ist möglich, daß

die MS im Alter von 10 bis 15 Jahren erworben wird, durchschnittlich 20 Jahre latent bleibt und mit etwa 35 Jahren zum Ausbruch kommt (KURTZKE 1965 b).

6. Umweltfaktoren bei der Ätiologie der MS

Um die ungewöhnliche Verteilung der MS erklären zu können, wurden in der Literatur klimatische Faktoren, die mit ab- oder zunehmendem Breitengrad variieren können, wie Sonnenschein, Feuchtigkeit und Temperatur, geomagnetischer Breitengrad sowie auch Ernährungsgewohnheiten diskutiert.

Einer der wichtigsten klimatischen Faktoren, der sich mit abnehmenden Breitengrad ändert, ist die Sonnenbestrahlung. Die meisten MS-armen Länder liegen in tropischen und subtropischen Bereichen mit einer intensiven Sonnenbestrahlung. ACHESON (1960 a, b) konnte eine deutliche Beziehung zwischen der jährlichen Stundenzahl an Sonnenschein und der MS nachweisen. Er untersuchte die jährliche Anzahl an Sonnenstunden in den Geburtsorten der an MS erkrankten US-Armee-Veteranen. Die MS-Häufigkeit nahm proportional zur Sonnenbestrahlung ab. In den Städten mit höheren jährlichen Sonnenscheinquoten war die MS am seltensten.

Tabelle 15

Stadt	Breitengrad	MS-Fälle pro Million Bevöl- kerungszahl	Jahresdurch- schnitt an Sonnenstunden
Seattle	48° N	31	2.049
San Franzisko	38° N	12	2.935
Los Angeles	34° N	4	3.217

Die Relation der MS zur Sonnen-
bestrahlung (nach ACHESON 1960 b)

LEIBOWITZ (1967 b) untersuchte 22 Länder auf 20 mögliche Faktoren, die als Ursache der MS in Frage kommen konnten. Von all diesen Faktoren war die positive Beziehung zwischen MS und Sonnenbestrahlung am deutlichsten. Für Australien, ausgenommen Tasmanien und Neuseeland, kam SUTHERLAND (1962) zum gleichen Ergebnis. Eine direkte ätiologische Beziehung zwischen der MS und der Sonnenbestrahlung wird dennoch nicht akzeptiert. Aber die Sonnenbestrahlung kann beeinflussend für andere ätiologische Ursachen angenommen werden. So ist die Temperatur im allgemeinen stark von der Sonnenbestrahlung abhängig. LIMBURG (1950) behauptet: "Es gibt eine starke direkte Beziehung zwischen der Häufigkeit der MS und der Temperatur. Je kälter, desto häufiger ist die MS."

Doch bei ausschließlicher Betrachtung der Temperatur werden viele andere klimatische Faktoren vernachlässigt. Vor allem über Feuchtigkeit und Sonnenschein und jährliche Niederschlagsmenge sagen die Durchschnittstemperaturen nichts aus. Dabei muß erwähnt werden, daß eigentlich kein Klimatyp für die MS-reichen oder die MS-armen Gebiete charakteristisch ist. Sämtliche Klimatypen kommen vor. Ebenso scheinen die Niederschlagsmenge und die Feuchtigkeit keine große Rolle zu spielen. Die Krankheit ist in den subtropischen Gebieten mit hohen wie niedrigen jährlichen Niederschlagsmengen gleichermaßen sehr selten.

Auch die Temperatur scheint nicht unbedingt maßgebend. Obwohl die durchschnittlichen Januar-Temperaturen in Winnipeg, Kanada, minus 10° C sind, ist das Vorkommen der MS dort nicht höher als in England mit durchschnittlichen Januar-Temperaturen von plus 4° C. - Eine Beziehung zwischen der Verteilung der MS und der Feuchtigkeits- sowie Niederschlagsmenge kann also nicht angenommen werden.

BARLOW (1960, 1966) versuchte die Verteilung der MS mit Hilfe der geomagnetischen Breitengrade zu erklären. Bei einem Vergleich zwischen den geomagnetischen Breitengraden und dem Vorkommen der MS in verschiedenen Gebieten konnte er eine Zunahme der MS zwischen dem 40. und 50. geomagnetischen Breitengrad feststellen. Da diese Häufigkeit ab dem 50. Breitengrad abnahm, konnte das seltene Vorkommen der MS in Japan mit den geomagnetischen Breitengraden besser erklärt werden.

SWANK (1952) wies auf die mögliche Beziehung zwischen der MS und dem Verbrauch an tierischen Fetten hin. Ebenso stellte er eine positive Beeinflussung der Therapie mit einer an tierischen Fetten armen Diät zur Diskussion (SWANK 1960). Diese Berichte von SWANK konnten von anderen Autoren jedoch nicht bestätigt werden. In Südafrika zum Beispiel, wo die weiße Bevölkerung mit ihrem hohen Lebensstandard viel tierisches Fett verzehrt, ist die MS selten. Auch Japan kann als Gegenargument erwähnt werden. Eine leichte Unterstützung erhielt diese Theorie lediglich als BAKER (1963) feststellte, daß das Lecithin, das aus der grauen Substanz der MS-Patienten entnommen wurde, mehr an gesättigten Fettsäuren enthielt als das der Kontrollgruppe.

Auch eine eventuelle Beziehung zwischen der MS und dem Mangel an Spurenelementen sowie den möglichen toxischen Effekten von Blei und anderen Schwermetallen in Boden und Wasser (DEAN 1949) wird diskutiert.

CAMPBELL (1950) fand in den Zähnen der MS-Patienten ein Übermaß an Blei. Dagegen konnte BUTLER (1952) weder im Urin, noch im Blut, CSF, auch nicht in den Knochen der MS-Patienten einen Überschuß an Blei finden.

Eine evtl. Bestätigung für die Spurenelemente-Theorie kann auf veterinärmedizinischem Sektor die Lämmerkrankheit "Sway-back" sein; das ist eine angeborene Ataxie, die mit einer

Entmarkung charakterisiert ist. BENNETTS (1937) konnte die Krankheit mittels Verabreichung von Kupfer an die Mutterschafe verhindern. Auch BARLOW, R. M. (1960) führt Swayback auf einen Mangel an Kupfer zurück.

7. Infektionstheorie der MS

Eine Infektion als Ursache der MS wurde schon lange vermutet.

SCHAPIRA (1963) und POSKANZER (1963, 1968) unterstützen die Hypothese, daß die MS ein sich gelegentlich neurologisch manifestierendes Syndrom von einer enterischen Infektion sein könnte, die man im früheren Alter durchgemacht habe. Dabei wiesen sie auf die zahlreichen epidemiologischen Ähnlichkeiten zwischen MS und Poliomyelitis hin. Poliomyelitis ist wie die MS in den tropischen und subtropischen Gebieten extrem selten. Die Anfälligkeit der höheren sozialen Klassen ist für beide Krankheiten hoch. Weitere Ähnlichkeiten sind ein erhöhtes Risiko bei den Frauen, speziell während der Schwangerschaft, und die größere Häufigkeit beider Krankheiten in den Städten gegenüber den ländlichen Gebieten. Eine direkte ätiologische Verbindung zwischen dem MS- und dem Poliomyelitis-Virus wird allerdings abgelehnt.

In den meisten MS-armen Gebieten, vor allem also in den tropischen und subtropischen Bereichen, befinden sich unterentwickelte Länder mit einer niedrigen sozio-ökonomischen und hygienischen Entwicklungsstufe. Nach Meinung der Autoren kann es in diesen Ländern mit schlechten hygienischen Verhältnissen zu einer leichten Infektion in der Kindheit kommen, die man ohne Manifestation übersteht und die zu einer Immunität führt. Dagegen führt eine Infektion in der Jugend oder im Erwachsenenalter, wie z.B. die Poliomyelitis, zu

einer gefährlichen Erkrankung. Japan wird hierfür als Beispiel angeführt. In diesem Land mit einer sehr geringen MS-Häufigkeit werden menschliche Exkremente als Düngemittel verwendet.

DEAN (1967) vertritt die gleiche Theorie auf Grund seiner Untersuchungen in Südafrika: "Die MS ist möglicherweise eine Infektion in der frühen Kindheit, wahrscheinlich eine gastro-intestinale Virusinfektion. Bei den Menschen, die diese Infektion wegen ihrer besseren hygienischen Verhältnisse nicht mitmachten, kommt es unter der Voraussetzung, daß sie auch dazu disponiert sind, später zu einer Infektion, die sich als MS manifestiert." Er sieht seine Theorie bestätigt wegen der Seltenheit der MS in Südafrika bei den Mischlingen, Indern und Bantus, die in schlechten hygienischen Verhältnissen leben und wahrscheinlich diese Infektion in ihrer Kindheit ohne schwere Manifestationen mitmachten.

Die MS findet man bei den Immigranten aus nordeuropäischen Ländern 4mal häufiger als bei den englisch sprechenden Südafrikanern und sogar 11mal mehr als bei den Afrikaans sprechenden Südafrikanern. Diese letzte Gruppe hat einen engeren Kontakt zu den nicht weißen Südafrikanern. Vor allem werden ihre Kinder sehr oft von schwarzen Kindermädchen betreut, die das infektiöse Agens den Kindern übertragen können.

Über die hygienischen und sozio-ökonomischen Verhältnisse der MS-Kranken liegen widersprüchliche Berichte vor. KURLAND (1952) konnte in Winnipeg keinen Unterschied zwischen MS-Patienten und der Kontrollgruppe hinsichtlich Ausbildung, Beruf und Lebensstandard feststellen. Dagegen fand MILLER (1960) ein erhöhtes Risiko für eine Erkrankung bei den höheren sozialen Schichten. Auch bei einer epidemiologischen Analyse von Veteranen der US-Armee wurden signifi-

kante Unterschiede zwischen den MS-Patienten und der Kontrollgruppe festgestellt. Die MS-Patienten hatten bessere Ausbildungen und besser bezahlte Berufe (BEEBE 1967). - In Israel jedoch waren die sozio-ökonomischen Verhältnisse der MS-Patienten nicht wesentlich anders als die der Kontrollgruppe (ANTONOVSKY 1967).

Im allgemeinen kann angenommen werden, daß die hygienischen Verhältnisse sich entsprechend dem höheren Lebensstandard und sozio-ökonomischen Status verbessern. Eine Bestätigung der Infektionstheorie waren auch die Arbeiten von ANTONOVSKY (1965) und LEIBOWITZ (1966 b), die bei den MS-Patienten bessere hygienische Verhältnisse schon während der Kindheit vorfanden. Sie hatten bessere sanitäre Anlagen, fließendes Wasser und Toiletten mit Wasserspülung. Auch bei seiner Untersuchung von 22 Ländern findet LEIBOWITZ (1967 b) eine starke Beziehung zwischen der MS-Häufigkeit und dem sozio-ökonomischen Status der Bevölkerung.

Es ist schwer festzustellen, ob geoklimatische oder sozio-ökonomische Faktoren eine wichtigere Rolle für die Entwicklung der MS spielen. Um dies herauszufinden, bietet sich die Untersuchung eines Landes mit besseren sozio-ökonomischen Verhältnissen aber mit einem subtropischen Klima an. Falls die sozio-ökonomischen Faktoren wichtiger sind, müßte in diesem Land trotz des warmen Klimas die MS häufig vorkommen. Bei größerer Bedeutung der geoklimatischen Faktoren müßte die MS-Rate trotz des höheren Lebensstandards niedrig sein.

Als geeignetes Land für eine solche Untersuchung kann Israel angenommen werden, das auf Grund seiner geoklimatischen Bedingungen den Ländern des Mittleren Ostens, wegen seiner sozio-ökonomischen Verhältnisse aber mehr den europäischen Staaten zugerechnet wird. Nach LEIBOWITZ (1969 b) ist aber das Vorkommen der MS bei den Israelis europäischen

Ursprungs und bei den Israelis afro-asiatischen Ursprungs nach dem Alter angepaßten Häufigkeitskurven fast gleich. Insofern scheinen die geoklimatischen Faktoren wichtiger als die sozio-ökonomischen Faktoren zu sein.

Einige Autoren weisen auf Ähnlichkeiten bei der MS und der viralen Enzephalomyelitis der Tiere, besonders der Schafe, hin. Visna z.B. ist eine Virus-Enzephalomyelitis, die bei den Schafen in Irland vorkommt. Wird sie auf andere Schafe intracerebral geimpft, erzeugt dies eine gleiche mit Lähmungen einhergehende Krankheit. SIGURDSON (1957) behauptet, daß die MS eine "slow virus infection" wie Visna sein könnte.

Durch die Befunde von PALSSON (1965) wurde die Aufmerksamkeit auf 'Scrapie', eine andere Nervenerkrankung der Schafe, gelenkt. Er hatte das Gehirnmateriel eines akuten MS-Falles auf Schafe übertragen, wobei es bei einer Gruppe von 4 Schafen zu einer Erkrankung, die eindeutig als Scrapie diagnostiziert wurde, kam. Die Krankheitssymptome traten nach einer Inkubationszeit von 18 Monaten auf. Obwohl diese Ergebnisse in England und Nord-Irland nicht bestätigt werden konnten, werden sie von FIELD (1966) als Folge einer echten Ursache und nicht nur als Aufflackern einer latenten Infektion akzeptiert.

Über Kuru, das bei den Eingeborenen in Neuseeland vorkommt, und als eine degenerative Nervenerkrankung gilt, wurde bereits berichtet (GAJDUSEK 1957). Nach HADLOW (1959) bestehen Ähnlichkeiten zwischen der menschlichen Krankheit Kuru und der Scrapie der Schafe. 1967 gelang es Gajdusek, Kuru auf Affen zu übertragen. Auch eine Übertragung auf weiße Mäuse mit Hilfe von Gehirnmateriel von Menschen und Schimpansen war erfolgreich (FIELD 1968). Bei der Morphologie von Kuru scheinen auch Ähnlichkeiten zu Morbus-Jacob-Creutzfeld zu bestehen (KLATZO 1959), dies konnte von GIBBS (1968) auf Affen übertragen werden.

Auf Grund dieser Ergebnisse scheint sicher zu sein, daß einige "slow virus infections" sowohl für Tiere als auch für Menschen existieren. Eine weitere Forschung in dieser Richtung könnte uns wertvolle Hinweise geben.

Nachdem von ADAMS (1962) berichtet wurde, daß die Titerwerte bei den MS-Patienten gegen Masern-Viren signifikant erhöht sind, wurden die Seren und Liquoren von MS-Patienten immer wieder gegen verschiedene Viren serologisch untersucht. Auch bei späteren Untersuchungen wurden die Ergebnisse von ADAMS bestätigt (SIBLEY 1963, PETTE 1965, SEVER 1971).

Außer gegen Masern-Viren wurden auch erhöhte Titerwerte gegen Varicella-Herpes zoster-Viren gefunden (ROSS 1965). Dagegen waren keine signifikanten Erhöhungen gegen Grippe A, B, C, Polio 3 und Adeno-Viren (REED 1964) oder gegen Polio 1, 2, Herpes simplex und Mumps-Viren festzustellen (REED 1964, ROSS 1965).

Trotz dieser Untersuchungen sind bis jetzt alle Versuche, eindeutig zu beweisen, daß eine Virusart als die primäre Ursache der MS in Frage kommt, erfolglos verlaufen. Auch ohne eindeutigen Virusnachweis können die nach Übertragungen auftretenden Veränderungen nicht als eindeutige Übertragungsbeweise angenommen werden.

D Zusammenfassung

Die Epidemiologie der MS wird untersucht, um daraus ätiologische Rückschlüsse zu ziehen. Die Morbidität und die Prävalenz der MS unterliegen geographischen Unterschieden.

1. Die Prävalenz nimmt in der nördlichen sowie in der südlichen Erdhälfte in Richtung Äquator hin ab. Die Krankheit ist in den gemäßigten klimatischen Zonen viel häufiger anzutreffen als in tropischen und subtropischen Ländern. Auf Grund dieser Verteilung ist es möglich, die Welt in MS-reiche und MS-arme Gebiete einzutreiben. Das häufigere Auftreten der klinisch manifesten MS in den klimatisch gemäßigten Zonen ist nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens nicht auf Unterschiede in den diagnostischen Standards zurückzuführen.
2. Umweltfaktoren - vor allem klimatische und hygienische - scheinen bei der Ätiologie der MS eine große Rolle zu spielen.
3. Die Krankheit kommt bei allen Rassen vor. Eine erbliche Ursache konnte nicht gezeigt werden.
4. Die MS wird wahrscheinlich im Alter von 10 bis 15 Jahren erworben, bleibt durchschnittlich 20 Jahre latent und kommt mit etwa 35 Jahren zum Ausbruch.
5. Eine Immigration vor dem 15. Lebensjahr in ein MS-armes Gebiet scheint schützend zu wirken. Nach Ausbruch der Krankheit hat das wärmere Klima keinen Einfluß auf den klinischen Verlauf.
6. Die MS könnte eine "slow virus infection" sein, die man in der Kindheit durchmachte. In den tropischen und subtropischen Gebieten mit ihren schlechten hygienischen

Verhältnissen wird diese Infektion, die auch enterisch sein kann, ohne schwere Manifestation überstanden. Es ist möglich, daß nach dieser Infektion eine Immunität besteht.

7. Dagegen wird in den MS-reichen Gebieten mit ihren besseren hygienischen Verhältnissen diese Immunität in der Kindheit nicht entwickelt. Dort kommt es später zu einer Infektion, die sich als MS manifestiert und zu einer höheren Prävalenz der MS in diesen Gebieten führt.
8. Sehr vereinzelt sind Fälle von MS auch in warmen Ländern beobachtet worden. Prinzipiell scheint das Auftreten der Erkrankung auch dort möglich zu sein. Die sozio-ökonomische Entwicklung und der sich bessernde hygienische Standard in den Ländern der tropischen Zonen könnten im Laufe der Zeit das heutige geographische Verteilungsbild der MS verändern.

Literatur

- Acheson, E.D.; Bachrach, C.A. (1960 a): The distribution of multiple sclerosis in U.S. veterans by birthplace. Amer. J. Hyg. Vol. 72, 88.
- Acheson, E.D.; Bachrach, C.A.; Wright, F.M. (1960 b): Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation and other variables. Acta psychiat. (Kbh.) Vol. 35, Suppl. 147, 132.
- Acheson, E.D. (1961): Multiple sclerosis in British Commonwealth countries in the southern hemisphere. Brit. J. prev. soc. Med. Vol. 15, 118.
- Acheson, E.D. (1965): The epidemiology of multiple sclerosis. In: Mac Alpine, D.; Lumsden, L.E.; Acheson, E.D.: Multiple sclerosis. A reappraisal. Edinburgh and London.
- Ackermann, A. (1931): Die Multiple Sklerose in der Schweiz. Schweiz. med. Wschr. Bd. 61, 1245.
- Adams, J.M.; Imagawa, D.T. (1962): Measles antibodies in multiple sclerosis. Proc. soc. Exp. Biol. Vol. 8, 562.
- Akerman, A. (1957): Multiple sclerosis in Brazil. Report to the 6th Int. Cong. of Neur. in Brussels.
- Alexander, L.; Berkeley, A.W.; Alexander, A.M. (1958): Prognosis and treatment of multiple sclerosis-quantitative nosometric study. J. Amer. med. Ass. Vol. 16, 1943.
- Alexander, L.; Enders, M.; Saraik (1966): Adenocortical response to high dosage ACTH therapy in patients with multiple sclerosis. Confin. Neurol. (Basel). Vol. 28/1, 1.
- Allison, R.S. (1950): Survival in disseminated sclerosis. A clinical study of a series of cases first seen twenty years ago. Brain Vol. 73, 103.
- Allison, R.S.; Millar, J.H.D. (1954): Prevalence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. Ulster med. J. Suppl. II, 1.

- Alter, M.; Allison, R.S.; Talbert, O.R.; Kurland, L.T.
(1960): Geographic distribution of multiple sclerosis.
A comparison of prevalence in Charleston County,
South Carolina USA, Halifax County, Nova Scotia,
Canada. World Neurol. Vol. 1, 55.
- Alter, M. (1962 a): Multiple sclerosis in the negro. Arch.
Neurol. Vol. 7, 83.
- Alter, M.; Bornstein, B. (1962 b): Multiple sclerosis among
Yemenite jews in Israel. World Neurol. Vol. 3, 561.
- Alter, M.; Halpern, L.; Kurland, T.L.; Bornstein, B.; Tikva,
P., Leibowitz, U.; Silberstein, J. (1962c): Multiple
sclerosis in Israel. Prevalence among immigrants and
native inhabitants. Arch. of Neurol. Vol. 7, 253.
- Alter, M.; Leibowitz, U.; Halpern, L. (1964): Clinical
studies of multiple sclerosis in Israel. II. A comparison
between European and Afro-Asian patients. J. Neurol.
Neurosurg. Psychiat. Vol. 27, 522.
- Alter, M.; Leibowitz, U.; Speer, J. (1966): Risk of multiple
sclerosis related to age at immigration to Israel.
Arch. Neurol. Vol. 15, 234.
- Alter, M. (1968): Etiologic considerations based on the
epidemiology of multiple sclerosis. Amer. J. Epidemiology,
Vol. 88, 3.
- Antonovsky, A.; Leibowitz, U.; Smith, H.A.; Medalie, J.M.;
Balogh, M.; Kats, R.; Halpern, L.; Alter, M. (1965):
Epidemiologic study of multiple sclerosis in Israel.
I. An overall review of methods and findings. Arch.
Neurol. Vol. 13, 183.
- Antonovsky, A.; Leibowitz, U.; Medalie, J.M.; Smith, H.A.;
Halpern, L.; Alter, M. (1967): Epidemiological study of
multiple sclerosis in Israel. III: Multiple sclerosis
and socio-economic status. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.
Vol. 30, 1.

- Baker, A.B. (1968): Problems in the classification of multiple sclerosis. In: Alter, M.; Kurtzke, J.F.: The epidemiology of multiple sclerosis. Springfield, Ill., C.C. Thomas.
- Baker, R.W.R.; Thompson, R.H.S.; Zilkha, K.J. (1963): Fatty acid composition of brain lecithins in multiple sclerosis. *Lancet* Vol. 1, 26.
- Bammer, H.; Schaltenbrand, G. (1960 a): Disseminated sclerosis. Survey in 46 communities of Lower Franconia. *Acta Psychiatr. et Neurol. Scand. Suppl.* 147, Vol. 35, 57.
- Bammer, H.; Schaltenbrand, G.; Solcher, H. (1960 b): Zwillingsuntersuchungen bei Multipler Sklerose. *Dtsch. Z. Nervenheilk. Bd.* 181, 261.
- Bammer, H. (1961): Zur Kasuistik der konjugalen Multiplen Sklerose. *Münch. med. Wochenschr. Bd.* 103, 2279.
- Bammer, H. (1963): ACTH und Kortikoidbehandlung neurologischer Krankheiten. *Dtsch. Z. Nervenheilk. Bd.* 185, 121.
- Barlow, J.S. (1960): Correlation of the geographic distribution of multiple sclerosis with cosmic rays. *Acta psychiat. (Kbh.) Vol.* 35, *Suppl.* 147, 108.
- Barlow, J.S. (1966): Solar flare induced increases in sea-level cosmic ray intensities and other geophysical phenomena in relation to multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 19, Vol. 42, 118.
- Barlow, R.M.; Purves, D.; Butler, E.J.; Mac Intyre, I.J. (1960): Sway-back in South-East Scotland. *J. Comp. Path.* Vol. 70, 396, 411.
- Bauer, H.J.; Firnhaber, W.; Reisert, P.M.; Schipper, H.; Volles, E. (1969): Klinische und endokrinologische Studien über die Behandlung der Multiplen Sklerose mit synthetischen ACTH-Präparaten. *Wien. Z. Nervenheilk. Suppl.* II, 204.

- Beebe, G.W.; Kurtzke, J.F.; Kurland, L.T.; Auth, T.L.;
Wagler, B. (1967): Studies on the natural history of
multiple sclerosis. 3. Epidemiologic analysis of the
army experience in World War II. Neurology. Vol. 17, 1.
- Behrend, R.C. (1966): Prevalence of multiple sclerosis in
Hamburg and Marseille, Acta Neurol. Scand. Suppl. 19,
Vol. 42, 27.
- Bennetts, H.W.; Chapman, F.E. (1937): Copper deficiency in
sheep. Aust. vet. J. Vol. 13, 138.
- Bonduelle, M. (1969): Die benignen Formen der Multiplen
Sklerose. Wien. Z. Nervenheilk. Suppl. II, 177
- Brage, D. (1957): Multiple sclerosis in Argentine. Report
to the 6th Int. Cong. of Neur. in Brussels.
- Bramwell, B. (1917): The prognosis in disseminated sclerosis:
duration in 200 cases. Edinb. med. J. Vol. 18, 16.
- Butler, E.J. (1952): Chronic neurological disease as a
possible form of lead poisoning. J. Neurol. Vol. 15, 119.
- Campbell, A.M.G.; Herdan, G.; Tatlow, W.F.T.; Whittle, E.G.
(1950): Lead in relation to disseminated sclerosis.
Brain Vol. 73, 52.
- Carswell, R. (1831): Pathological anatomy. Illustrations of
the elementary forms of diseases. Longman, Orne, Brown
Green and Longman, London.
- Carter, S.; Sciarra Dand, Merrit, H. (1950): Multiple sclerosis
and the demylinating diseases. The course of multiple
sclerosis as determined by autopsy proven cases.
Williams and Wilkings, Baltimore.
- Charcot, J.M. (1868): Histologie de la sclerose en plaques.
Gaz. Hosp. Paris 41, 554.
- Chandy, J. (1957): Report to the 6th International Congress
of Neurology in Brussels.

- Collins, W.J.; Bethesda, M.D. (1965): Acute unilateral retrobulbar neuritis. Arch. Neurol. Vol. 13, 409.
- Cruickshank, L.K.; Montgomery, R.D.; Spillane, J.D. (1961): Obscure neurologic disorders in Jamaica. World Neurology Vol. 2, 199.
- Cruveilhier, J.; Anatomie pathologique du corps humain. Vol. II/32. Bailliere, Paris 1835 - 1842.
- Curtius, F. (1933): Multiple Sklerose und die Erbanlage. Leipzig, Thieme.
- Danielczyk, W. (1969): Immunosuppressor-Therapie bei der Multiplen Sklerose. Wien. Z. Nervenheilk. Suppl. II, 227.
- Davenport, C.B. (1922): Multiple sclerosis from the standpoint of geographic distribution and race. Arch. Neurol. and Psychiat. Vol. 8, 51.
- Dean, G. (1949): Disseminated sclerosis in South Africa, its relationship to swayback disease and suggested treatment. Brit. Med. J. Vol. 1, 842.
- Dean, G. (1967): Annual incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in white South-African born and in white immigrants to South-Africa. Brit. Med. J. Vol. 2, 724.
- de Rojas, C.M. (1957): Contribution à l'étude statistique de la sclerose en plaques à Cuba. Report to the 6th Int. Cong. of Neurol. in Brussels.
- Ewald, G. (1964): Lehrbuch der Neurologie und Psychiatrie. Urban & Schwarzenberg, München, Berlin.
- Field, L.J. (1966): Transmission experiments with multiple sclerosis. An interim report. Brit. Med. J. Vol. 2, 564.
- Field, E.J. (1968): Transmission of kuru to mice. Lancet Vol. 1, 981.

- Fog, M.; Hyllested, K. (1966): Prevalence of disseminated sclerosis in the Faroes, the Orkneys and Shetland. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 19, Vol. 42, 9.
- Fog, T. (1967): Studies in the course of multiple sclerosis. In: *Zukunft der Neurologie*, 85-95. Stuttgart, G. Thieme.
- Freedman, D. A. ; Merrit, H.H. (1950): The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* Vol. 28, 428.
- Frerich, F.T. (1849): Beiträge zur medizinischen Klinik über Hirnsklerose. *Haeser's Arch.* Bd. 10, 324.
- Gajdusek, D.C.; Zigas, V. (1957): Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of kuru in the native population. *New England J. of Med.* Vol. 257, 974.
- Gajdusek, D.C.; Gibbs, C.J.; Alpers, M. (1967): Transmission and passage of experimental kuru to chimpanzees. *Science*, Vol. 155, 212.
- Gall, J.C.; Hayles, A.B.; Siekert, R.G.; Keith, H.M. (1958): Multiple sclerosis in children. A clinical study of 40 cases with onset in childhood. *Pediatrics*. Vol. 21, 703.
- Georgi, F.; Hall, P.; Müller, H.R. (1961): Zur Problematik der Multiplen Sklerose. *Biblioth. Psych. et Neurol.* Fasc. 114.
- Gerfeld, E. (1967): Indizien zur Pathogenese der Multiplen Sklerose. *Med. Welt* Nr. 36, 2091.
- Gibbs, C.J.; Asher, D.M.; Alpers, M.; Beck, E.; Daniel, P.M. (1968): Creutzfeldt-Jakob disease. Transmission to the chimpanzee. *Science*. Vol. 161, 388.
- Goldberg, D.I.; Kurland, L.T. (1962): Mortality in 33 countries from diseases of the nervous system. *World Neurol.* Vol. 3, 444.

- Graschenkow, N.I.; Hekht, B.M.; Rogover, A.B.; Vein, A.M. (1960): Characteristics of the geographical distribution of disseminated sclerosis in the Soviet Union. *Acta Psych. et Neurol. Scand. Suppl.* 147, Vol. 35, 148.
- Gsell, O.R. (1964): Fragliche Multiple Sklerose in Ostafrika. *Acta Tropica*. Vol. 21, 277.
- Gudmundsson, K.R.; Gudmundsson, G. (1962): Studies in multiple sclerosis. V. Multiple sclerosis in Iceland. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2. Vol. 38.
- Guinena, Y.H.; Moustafa, N. (1957): Vue d'ensemble de la sclerose en plaques en Egypte. Report to the 6th Int. Cong. of Neurol. in Brussels.
- Hadlow, W.J. (1959): Scrapie and kuru. *Lancet*, Vol. 2, 289
- Hung, T.P.; Lin, T.Y. (1956): Multiple sclerosis in Taiwan. *J. Formosan med. Ass.* Vol. 55, 578.
- Hyllested, K. (1956): Disseminated sclerosis in Denmark. Prevalence and geographical distribution. Copenhagen.
- Hyllested, K. (1961): Lethality, duration and mortality of disseminated sclerosis in Denmark. *Acta Psychiat. (Kbh.)* Vol. 36, 553.
- Janzen, R. (1966): Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei der Multiplen Sklerose. *Deutsch. med. Wschr.* Bd. 92, 764.
- Kabat, E.A.; Glusman, M.; Knaub, U. (1948): Quantitative estimation of the albumin and gamma globulin in normal and pathological cerebrospinal fluid by immunochemical methods. *Amer. J. Med.* Vol. 4, 653.
- Kabat, E.A.; Freedman, D.A.; Murray, J.P.; Knaub, U. (1950): A study of the crystalline albumen, gammaglobulin and total protein in the cerebrospinal fluid of one hundred cases of multiple sclerosis and in other diseases. *Amer. J. med. Sci.* Vol. 219, 55.

- Klatzo, I.; Gajdusek, D.C.; Zigas, V. (1959) Pathology of kuru. Lab. Invest. Vol. 8, 899.
- Kraus, O. (1966): Die Multiple Sklerose und ihre ätiologischen Probleme. Wiener Med. Wschr. Bd. 17, 373.
- Kurland, L.T.; Moriyama, I.M. (1951): Certification of multiple sclerosis as a cause of death. J. Amer. med. Ass. Vol. 145, 725.
- Kurland, L.T. (1952): The frequency and geographic distribution of multiple sclerosis as indicated by mortality statistics and morbidity surveys in the United States and Canada. Amer. J. Hyg. Vol. 55, 457.
- Kurland, L.T.; Westlund, K. (1954): Epidemiological factors in the etiology and prognosis of multiple sclerosis. Ann. New York Acad. Sci. Vol. 58, 682.
- Kurland, L.T. (1960 a): Introduction. Acta Psych. et Neurol. Scand. Vol. 35, Suppl. 147, 14.
- Kurland, L.T. (1960 b): Presentation of multiple sclerosis and other neurological studies in North America and the Western Pacific Islands. Acta Psych. et Neurol. Scand. Vol. 35, Suppl. 147, 101.
- Kurland, L.T.; Beebe, G.W.; Kurtzke, J.F.; Nagler, B.; Auth, T.L.; Lessell, S.; Neftzger, M.D. (1966): Studies on the natural history of multiple sclerosis. 2. The progression of optic neuritis to multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand. Vol. 42, Suppl. 19, 157.
- Kurtzke, J.F. (1965 a): Familial incidence and geography in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand. Vol. 41, 127.
- Kurtzke, J.F. (1965 b): On the time of onset in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand. Vol. 41, 140.
- Kurtzke, J.F.; Beebe, G.W.; Nagler, B.; Neftzger, M.D.; Auth, T.L.; Kurland, L.T. (1970): Studies on the natural history of multiple sclerosis. Archives of Neurol. Vol. 22, 215.

- Lampert, P.W.; Carpenter, S. (1965): Electron microscopic studies on the vascular permeability and the mechanism of demyelination in experimental allergic encephalomyelitis. *J. Neuropath. exp. Neurol.* Vol. 24, 11.
- Lampert, P.W.; Carpenter, S. (1966): Further electron microscopic observations on the mechanism of demyelination in experimental allergic encephalomyelitis. *J. Neuropath. exp. Neurol.* Vol. 25, 162.
- Leibowitz, U.; Halpern, L.; Alter, M. (1964): Clinical studies of multiple sclerosis in Israel. I. A clinical analysis based on a country-wide survey. *Arch. Neurol. (Chic.)* Vol. 10, 502.
- Leibowitz, U.; Alter, M.; Halpern, L. (1966 a): Clinical studies of multiple sclerosis in Israel. IV. Optic neuropathy and multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* Vol. 14, 459.
- Leibowitz, U.; Antonovsky, A.; Medalie, J.; Smith, H.; Halpern, L.; Alter, M. (1966 b): Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and the level of sanitation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* Vol. 29, 60.
- Leibowitz, U.; Alter, M.; Kats, R.; Antonovsky, A. (1967 a): Does pregnancy increase the risk of multiple sclerosis? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* Vol. 30, 354.
- Leibowitz, U.; Sharon, D.; Alter, M. (1967 b): Geographical considerations in multiple sclerosis. *Brain.* Vol. XC, 871.
- Leibowitz, U.; Khana, E.; Alter, M. (1969 a): Prognosis and life expectancy in multiple sclerosis. *Wien. Z. Nervenheilk. Suppl.* II, 154.
- Leibowitz, U.; Khana, E. (1969 b): Multiple Sclerosis in immigrant and native populations of Israel. *Lancet.* Vol. 2, 1323.

- Limburg, C.C. (1950): The geographic distribution of multiple sclerosis and its estimated prevalence in USA.
Ass. Res. Nerv. Dis. Proc. Vol. 23, 15.
- Mac Alpine, D.; Compston, N.D. (1952): Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis.
Quart. J. Med. Vol. 21, 135.
- Mac Alpine, D.; Compston, N.D.; Lumsden, C.E. (1955):
Multiple sclerosis. Edinburgh, London. E.S. Livingstone Ltd. 1955.
- Mac Alpine, D. (1961): The benign form of multiple sclerosis. A study based on 241 cases seen within three years of onset and followed up until the tenth year or more of disease. Brain. Vol. 84, 186.
- Mac Alpine, D. (1964): The benign form of multiple sclerosis: Results of a long-term study. Brit. med. J. Vol. 54/6, 1029.
- Macchi, G.; Suginario, M.; Valla, S. (1962): Le sclerose en plaques dans la province de Parma (Italia).
World Neurol. Vol. 3, 731.
- Mackay, R.P.; Myrianthopoulos, N.C. (1958): Multiple sclerosis in twins and their relatives. Arch. Neurol. (Chic.) Vol. 80, 667.
- Mackay, R.P.; Myrianthopoulos, N.C. (1966): Multiple sclerosis in twins and their relatives. Final report. Arch. Neurol. Vol. 15, 449.
- Mac Lean, A.R.; Berkson, J.; Woltmann, H.W.; Schionneman, L. (1950): Multiple sclerosis and the demyelinating diseases. Multiple sclerosis in a rural community. Williams and Wilking, Baltimore.
- Mayer, K.; Trübestein, G.; Diefenbach, Ch. (1970): Vergleichende Untersuchungen über die therapeutische Wirkung von Kortikosteroiden auf Symptomatik und Verlauf der Multiplen Sklerose. Die Med. Welt, Bd. 21, 392.

- Millar, J.H.D.; Allison, R.S. (1954): Familial incidence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. *Ulster med. J. Suppl.* 2, Vol. 23, 23.
- Millar, J.H.D.; Allison, R.S.; Cheeseman, E.A.; Merrett, J.D. (1959): Pregnancy as a factor influencing relapse in disseminated sclerosis. *Brain*. Vol. 82, 417.
- Millar, J.H.D.; Vas, C.J.; Norouli, M.J.; Liversedge, L.A.; Ranson, M.D. (1967): Long-term treatment of multiple sclerosis with corticotropin. *Lancet*. Vol. 2/7513, 429.
- Miller, M.; Kidley, A.; Schapira, K. (1960): Multiple sclerosis. A note on social incidence. *Brit. med. J.* Vol. 5195, 343.
- Müller, E.; Kostakopoulos, M. (1967): Erfahrungen mit der Kortikoid-Langzeittherapie bei Multipler Sklerose. *Med. Welt*. Bd. 9, 485.
- Müller, R. (1949): Studies in disseminated sclerosis. *Acta Med. Scand. Suppl.* 222.
- Müller, R. (1951): Course and prognosis of disseminated sclerosis in relation to age of onset. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* Vol. 66, 561.
- Mutlu, N. (1954): Multiple sclerosis in Turkey. *Arch. of Neurol. and Psychiat.* Vol. 71, 511.
- Mutlu, N. (1960): The effect of geographical and meteorological factors on incidence of multiple sclerosis in Turkey. *Acta Psych. et Neurol. Scand.* Vol. 35, Suppl. 147, 47.
- Neumayer, E. (1969): Moderne therapeutische Gesichtspunkte bei der Behandlung der Multiplen Sklerose. *Wiener med. Wschr.* Bd. 119, 281.

- Okinaka, S. (1957): Multiple sclerosis and it's allied diseases in Japan. Report to the 6th Int. Neurol. Cong. in Brussels.
- Okinaka, S.; Mc Alpine, D.; Miyagava, K.; Suwa, N.; Kuroiwa, Y.; Shiraki, H.; Araki, S.; Kurland, L.T. (1960): Multiple sclerosis in northern and southern Japan. World Neurol. Vol. 1, 22.
- Okinaka, S.; Reese, H.H.; Shibanosuke, K.; Heki, K.; Kuroiwa, Y.; Araki, S.; Shiraki, H.; Kurland, L.T. (1966): The prevalence of multiple sclerosis and other demyelinating diseases in Japan, Acta Neurol. Scand. Suppl. 19, Vol. 42, 68.
- Palsson, P.A.; Pattison, I.H.; Field, L.J. (1965): Slow, latent and temperate virus infections. NINDB Mono. No. 2, 49.
- Panelius, M. (1969): Studies on epidemiological, clinical and aetiological aspects of multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand. Suppl. 39, 1.
- Park, C.S. (1960): Multiple sclerosis in Korea. Korean med. J. Vol. 5, 971.
- Park, C.S. (1966): Multiple sclerosis in Korea. Neurol. (Min.) Vol. 16, 919.
- Percy, A.K.; Kurland, L.T.; Nobrega, F.T. (1968): Multiple sclerosis in Rochester, Minnesota: A 60 year appraisal. Trans. Amer. Neurol. Assoc. Vol. 93, 264.
- Pereyra-Käfer, J. (1957): Report to the 6th Int. Cong. of Neurol. in Brussels.
- Pette, E. (1963): Die Multiple Sklerose. Ein immunologisches Problem. Wien. Klin. Wschr. Bd. 24, 482.
- Pette, E.; Kuwert, E. (1965): Evaluation of multiple sclerosis sera against measles antigen in the complement fixation test. Arch. Ges. Virusforsch. Bd. 16, 141.

- Pette, H.; Pette, E.; Bauer, H. (1959): Zur Ätiologie und Pathogenese der Multiplen Sklerose. Dtsch. med. Wschr. Bd. 84, 2061.
- Pette, H.; Pette, E. (1966): Der gegenwärtige Stand der Multiplen Sklerose - Forschung. Monatsblätter f. Augenheilk. Bd. 148, 769.
- Poskanzer, D.C.; Schapira, K.; Miller, H. (1963): Multiple sclerosis and poliomyelitis. Lancet. Vol. 2, 217.
- Poskanzer, D.C. (1968): Aetiology of multiple sclerosis: Analogy suggesting infection in early life. In: The epidemiology of multiple sclerosis. Ed. by M. Alter, J.F. Kurtzke, C.C. Thomas, Springfield, Ill.
- Pratt, R.T.C.; Compston, N.D.; Mc Alpine, D. (1951): The familial incidence of disseminated sclerosis and its significance. Brain. Vol. 74, 191.
- Ramamurty, B. (1957) Disseminated sclerosis. Report to the 6th Int. Cong. of Neurol. in Brussels.
- Reed, D.; Sever, J.; Kurtzke, J.F. (1964): Measles antibody in patient with multiple sclerosis. Arch. Neurol. Vol. 10, 402.
- Renschler, H. (1967): Gegenwärtige klinische und therapeutische Probleme bei der Multiplen Sklerose. Die Med. Welt, Bd. 1, 1067.
- Rodrigues-Arias, B. (1957): Discussion de la sclerose en plaques et des maladies demyelisantes. Report to the 6th Conf. of Neurol. in Brussels.
- Rose, A.S.; Kuzma, J.W.; Kurtzke, J.F.; Sibley, W.A.; Tourtellotte, W.W. (1968): Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis. ACTH v.s. placebo in acute exacerbations. Neurol. Vol. 18/6, part 2, 1.
- Ross, C.A.C.; Lenmar, J.A.R.; Rutter, C. (1965): Infective agents and multiple sclerosis. Brit. Med. J. Vol. 1, 266.

- Rozanski, J. (1952): Contribution to incidence of multiple sclerosis among Jews in Israel. *Mschr. Psychiat. Neurol.* Vol. 123, 65.
- Sallström, T. (1942): Das Vorkommen und die Verbreitung der Multiplen Sklerose in Schweden. *Acta Neurol. Scand.* Suppl. 137, 142.
- Schaltenbrand, G. (1943): Die Multiple Sklerose des Menschen. Leipzig, Thieme.
- Schapira, K.; Poskanzer, D.C.; Miller, H. (1963): Familial and conjugal multiple sclerosis. *Brain.* Vol. 86, 315.
- Schapira, K.; Poskanzer, D.C.; Newell, D.S.; Miller, H. (1966): Marriage, pregnancy and multiple sclerosis. *Brain.* Vol. 89, 419.
- Schmidt, R.M.; Diessner, H. (1969): Zum Globulinspektrum der Enzephalomyelitis disseminata. *Wien. Z. Nervenheilk. Suppl.* II, 138.
- Schuller, E.; Ronques, C.; Loridan, M. (1969): Das Eiweißspektrum des Liquors im Verlauf der Multiplen Sklerose. *Wien. Z. Nervenheilk. Suppl.* II, 104.
- Seitelberger, F.; Jellinger, K. (1963): Die pathologische Anatomie der allergischen Erkrankungen des Nervensystems. *Wien. Klin. Wschr.* Bd. 24, 475.
- Sever, J.L.; Kurtzke, J.F.; Alter, M.; Schumacher, G.A.; Gilheson, M.R.; Ellenberg, J.H.; Brody, J.A. (1971): Virus antibodies and multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* Vol. 24, 489.
- Shaby, J.A. (1958): Multiple sclerosis in Iraq. *Wien. Zeitschr. d. Nervenheilk.* Bd. 15, 276.
- Sibley, W.A.; Foley, J.M. (1963): Infection and immunization in multiple sclerosis. *Ann. NY Acad. Sci.* Vol. 122, 457.

- Sigurdsson, B.; Palsson, P.A.; Gänsson, H. (1957): Visna. A demyelinating transmissible disease of sheep. J. Neuropath. exp. Neurol. Vol. 16, 389.
- Sluga, E. (1969): Beitrag zur Feinstruktur der Läsionen bei der Multiplen Sklerose des Menschen. Wien. Z. Nervenheilk. Suppl. II, 59.
- Stazio, A.; Kurland, L.T.; Bell, L.G.; Saunders, M.G.; Rogot, E. (1964): Multiple Sclerosis in Winnipeg, Manitoba. Methodological considerations of epidemiologic survey: Ten year follow-up of a community wide study. Population in resurvey. J. chron. Dis. Vol. 17, 415.
- Stazio, A.; Kurland, L.T. (1968): Reassessment of multiple sclerosis prevalence in Winnipeg, Manitoba, Canada. Follow-up of a previous community-wide survey. In: Alter, M.; Kurtzke, J.F.; The epidemiology of multiple sclerosis. Springfield, Ill. C.C. Thomas Ltd.
- Sutherland, J.M. (1956): Observations on the prevalence of multiple sclerosis in northern Scotland. Brain. Vol. 79, 635.
- Sutherland, J.M.; Tyrer, J.H.; Eadie, M.J. (1962): The prevalence of multiple sclerosis in Australia. Brain. Vol. 85, 149.
- Sutherland, J.M.; Tyrer, J.H.; Eadie, M.J.; Casey, J.H.; Kurland, L.T. (1966): The prevalence of multiple sclerosis in Queensland, Australia. A field survey. Acta Neurol. Scand. Suppl. 19, Vol. 42, 57.
- Swank, R.L.; Lerstad, O.; Strom, A.; Bucher, J. (1952): Multiple sclerosis in rural Norway. Its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. New England, J. Med. Vol. 246, 721.
- Swank, R.L.; Bourdillon, R.B. (1960): Multiple sclerosis: Assessment of treatment with a modified low-fat diet. J. nerv. ment. Dis. Vol. 131, 468.

Tao-Kuan, L.; Chung-Yen, H.; Chün-Ho, Y; Chün-Ch'ao, H.;
Chen-Mao, K. (1967): Multiple sclerosis. Report of
five cases. Chin. J. of Neurol. and Psychiat. (Peking).
Vol. 4, 137. In: Barlow, J.S.: Multiple sclerosis in
North Korea and China. Neurol. Vol. 17, 1, 802 (1967).
Taub, R.G.; Rucher, C.W. (1954): The relationship of retro-
bulbarneuritis to multiple sclerosis. Amer. J.
Ophtal. Vol. 37, 494.

Ulett, G. (1948): Geographic distribution of MS. Dis.
Nerv. System. Vol. 9, 342.

Valentiner (1856): Über die Sklerose des Gehirnes und des
Rückenmarks. Deutsche Klinik, Bd. 8, 167.

Verhaart, W.J.C. (1951): Multiple and diffuse sclerosis
and related demyelinating diseases in Indonesia.
Folia Psychiat. Neurol. Neurochir. Neerl. Vol. 54,
281.

Wainerdi, H.R. (1961): Does multiple sclerosis syndrom begin
at puberty? Boston med. Quart. Vol. 12, 44.

Waksman, B.H.; Adams, R.D. (1962): A histologic study of the
early lesions in experimental allergic encephalomyelitis
in the guinea pig and rabbit. Amer. J. Path. Vol. 41, 135.

Westlund, K.B.; Kurland, L.T. (1953): Studies on multiple
sclerosis in Winnipeg, Manitoba, and New Orleans,
Louisiana. I. Prevalence. Comparision between the
patient groups in Winnipeg and New Orleans. Amer. J.
Hyg. Vol. 57, 380.

Woods, A.H. (1929): The nervous diseases of the Chinese.
Arch. Neurol. Psychiat. Vol. 21, 542.

An dieser Stelle bedanke ich mich
bei Herrn Doz. Dr. H. Krampitz für
die Überlassung des Themas und für
seine wertvolle Unterstützung wäh-
rend der Arbeit.

Lebenslauf

Ich, Engin Tezmen, wurde am 14.9.1943 als Sohn von Naim und Nebahat Tezmen in Istanbul, Türkei geboren.

Mein Abitur bestand ich im Herbst 1963 am Yeni Kolej, Istanbul. Im WS 1964/65 begann ich an der Universität München mit dem Studium der Zahnmedizin. Nach bestandem Zahnmedizinischem Physikum im Jahre 1968 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Universität München und bestand im Jahre 1969 die ärztliche Vorprüfung.

Am 20.3.1973 bestand ich das medizinische Staatsexamen an der Universität München.

